UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES
ANNÉE 1972 N° 91

DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE DES TUMEURS SOLIDES DU SEIN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1972

PAR

Philippe SOUM

MEMBRES DU JURY..

MM. C. BIMES	*Président.*
J. PLANQUES	*Assesseurs*
J. POULHÈS	*Assesseurs*
A. GUILHEM	*Assesseurs*
G. ESPAGNO	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, rue Lakanal, 16
—
1972

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES
ANNÉE 1972 N° 91

DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE DES TUMEURS SOLIDES DU SEIN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1972

PAR

Philippe SOUM

MEMBRES DU JURY..

MM.	C. BIMES	*Président.*
	J. PLANQUES	*Assesseurs*
	J. POULHÈS	
	A. GUILHEM	
	G. ESPAGNO	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, rue Lakanal, 16
—
1972

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Président de l'Université M. LARENG

1er Vice-Président .. .. M. MATHIS
2e Vice-Président .. .. M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

Unités d'Enseignement et de Recherche des Sciences médicales

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN . .. .. M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL. .. M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire .. .. M. CALVET
Doyen honoraire .. .. M. BRUSTIER

Professeur honoraire.. M. VALLOIS
Professeur honoraire.. M. TAPIE
Professeur honoraire.. M. DELAS
Professeur honoraire.. M. RISER
Professeur honoraire.. M. BUGNARD
Professeur honoraire.. M. VINCENT
Professeur honoraire.. M. MOREL

Doyen honoraire .. .. M. LAZORTHES

Professeur honoraire.. M. CALMETTES
Professeur honoraire.. M. THOMAS
Professeur honoraire.. M. LAGROT
Professeur honoraire.. M. Desforges-Mériel
Professeur honoraire.. M. FABRE P.
Professeur honoraire.. M. JAHIER
Professeur honoraire.. M. SENDRAIL
Professeur honoraire.. M. PONS

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique..	M. DARDENNE	Purpan.
Clinique médicale Sud..	M. GADRAT	Purpan.
Chirurgie générale	M. GEDEON	Rangueil.
Clinique chirurgicale A et Gynécologie.	M. POULHES	Rangueil.
Clinique chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie..	M. PASQUIE	Purpan.
Clinique chir. orthopédique et traumatologique	M. FICAT	Rangueil.
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques. ..	M. BAZEX	Purpan.
Clinique des Maladies des Voies urinaires.	M. LHEZ	Purpan.
Clinique des Maladies infectieuses..	M. ARMENGAUD	Purpan.
Clinique médicale infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan.
Clinique médicale de la Première Enfance	M. REGNIER	Purpan.
Clinique de Neuro-Chirurgie..	M. LAZORTHES G.	Rangueil.
Clinique neurologique et psychiatrique..	M. GERAUD	Rangueil.
Clinique ophtalmologique..	M. PONTONNIER	Rangueil.
Clinique odonto-stomatologique..	M. CADENAT	Rangueil.
Clinique obstétricale	M. DEODATI	Rangueil.
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale..	M. CALVET	Purpan.
Clinique de Pneumo-Phtisiologie.	M. DELAUDE	Purpan.
Clinique rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan.
Accouchement et Obstétricie sociale.	M. MONROZIES	Purpan.
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan.
Anatomie pathologique.	M. FABRE Jacques	Purpan.
Anatomie appliquée.	.. ..	.. .. ..
Anesthésie et Réanimation.	M. LARENG Louis	Purpan.
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil.
Biophysique médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan.
Biophysique médicale B	M. BRU	Rangueil.
Cardiologie clinique et expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil.
Chimie biologique	M. VALDIGUIE Paul	Purpan.
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil.
Embryologie générale..	M. BROUSSY Jean	Purpan.
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan.
Histologie	M. BIMES	Rangueil.
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie..	M. DENARD	Purpan.
Hygiène et Médecine sociale..	M. MONNIER	Purpan.
Immunologie	M. DUCOS	Purpan.
Médecine légale et Médecine du Travail..	M. PLANQUES	Purpan.
Pathologie chirurgicale.	M. DAMBRIN	Purpan.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.. ..	M. BOULARD	Purpan.
Pathologie médicale.	M. RIBAUT	Purpan.
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil.
Physiologie appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil.
Sémélologie et Clinique médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan.
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil.

UNIV. LEIDEN BIBL.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil.
Biochimie médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil.
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil.
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan.
Médecine générale	M. RASCOL	Purpan.
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil.
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil.
Physiologie	M. BESSOU	Purpan.
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil.
Médecine interne	M. LE TALLEC	Rangueil.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. FABRE Jean	Purpan.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan.
Biochimie médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil.
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan.
Chirurgie générale	M. SARRAZIN	Rangueil.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan.
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil.
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil.
Médecine légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan.
Médecine générale et thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan.
Médecine générale	M. ARLET	Rangueil.
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan.
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan.
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan.
Médecine générale thérapeutique	M. SUC	Rangueil.
Médecine générale	M. RIBET	Rangueil.
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan.
Physiologie	M. GERAL Jean-Pierre	Rangueil.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogenèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil.
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil.
Bactériologie, Virologie	Mme DIDIER	Rangueil.
Biophysique	M. REGIS	Rangueil.
Biophysique	M. GUIRAUD Robert	Purpan.
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil.
Chirurgie générale	M. ESCAT Jean	Rangueil.
Chirurgie générale	M. CASTAGLIOLA	Purpan.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil.
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan.
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	M. BIERME R.	Rangueil.
Médecine générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil.
Médecine interne	M. FEDOU R.	Purpan.
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan.
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan.
Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil.
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil.
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan.
Pédiatrie génétique médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil.
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.-L.	Purpan.
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil.
Physiologie	M. PAGES Bernard	Purpan.
Radiologie	M. COMBES Pierre	Purpan.
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan.
Thérap., Réan. méd., Rééduc. fonct. et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan.
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan.

AGREGES

Chirurgie générale	M. GAUBERT	Purpan.

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	M. SOUQUET	Purpan.
Pathologie expérimentale	M. GLEIZES	Purpan.
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil.

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université ..... M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891.)

A la mémoire de mon Arrière-Grand-Mère.

A la mémoire de mes Grands-Parents paternels et maternels.

A ma Femme.

A mon fils Philippe et aux enfants à venir.

A ma Mère.

A mon Père.

A ma Belle-Mère.

A mon Beau-Père.

A mes sœurs Anne-Marie et Catherine.

Au docteur Geneviève Soum.

A mon frère Robert.

A mes Beaux-Frères et Belles-Sœurs.

Au docteur Pierre Soum.

A mes Oncles et Tantes.

A mes Cousins et Cousines.

A mes Neveux et Nièces.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur C. BIMES

Professeur d'Histologie

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous avons su apprécier la clarté de son enseignements et bénéficier de l'incomparable valeur et de l'élégance de ses conférences.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur J. PLANQUES

Professeur de Médecine légale et de Médecine du travail
Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait bénéficier de ses nombreuses connaissances, de sa grande expérience clinique.

Nous le remercions vivement d'avoir accepté de siéger parmi nos juges.

Monsieur le Professeur J. POULHÈS

Professeur de Clinique chirurgicale et gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux

Il nous a guidé pendant ce travail, nous lui devons une partie des observations de notre thèse.

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur A. GUILHEM

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

Il nous a suivi et aidé depuis le début de nos études médicales.

Il nous a donné l'idée de ce travail; puisse-t-il y trouver un témoignage de reconnaissance et de profonde admiration.

Monsieur le Professeur G. ESPAGNO

Professeur Agrégé d'Obstétrique

Nous sommes heureux de le compter parmi les membres de notre jury.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0042

INTRODUCTION

La découverte d'une masse suspecte au niveau du sein pose un problème au praticien : s'agit-il ou non d'un cancer ?

Il ne faut pas méconnaître un cancer débutant, non plus qu'amputer ou irradier inutilement.

L'examen clinique, même parfaitement mené, est faillible, même lorsque la sémiologie paraît évidente.

D'après VERHAEGHE et ses collaborateurs, sur 2 460 cas, la clinique est responsable de 7 pour cent d'erreur. Il obtient 6,6 pour cent de cancers cliniquement méconnus et 5,6 pour cent de tumeurs bénignes considérées à tort comme des cancers.

Le recours aux examens paracliniques est donc nécessaire.

1) La *transillumination*, mise au point par CUTLER en 1925, est basée sur le fait que les collections liquides et les masses graisseuses sont translucides alors que les tumeurs solides sont opaques.

On utilise une source lumineuse à petit foyer que l'on déplace dans le sillon mammaire, en étudiant tous les quadrants. Mais, ainsi que le signale SAPHIR, le procédé ne permet pas de présumer de la nature

maligne ou bénigne de la lésion et, de plus, la tumeur doit être assez volumineuse pour être décelée.

Cette méthode est donc de peu d'intérêt.

2) La *mammographie* se pratique surtout pendant la période menstruelle du cycle, la disparition quasi totale des acini alors remplacés par du tissu conjonctif dense et la transparence de la glande facilitant l'interprétation des résultats.

On radiographie les deux seins pour comparer les images et dépister d'éventuelles lésions bilatérales.

Les clichés sont pris sous deux incidences :

— cranio-podale chez la malade assise ou debout, les seins placés sur un support,

— de profil chez la malade en décubitus latéral.

Les signes en faveur de la bénignité sont la régularité des contours, l'homogénéité de l'image, la présence du « liseré de sécurité » de Gros à la périphérie du kyste, l'intégrité de la peau, l'intégrité de la transparence de l'espace clair sous-dermique et de l'espace rétromamelonnaire. La présence de calcifications régulières et homogènes, leur répartition régulière.

Les calcifications des tumeurs malignes sont des microcalcifications irrégulières, inégalement réparties.

La mammographie peut être complétée par :

— La *galactographie*, qui est une mammographie accompagnée de l'injection d'une substance de contraste gazeuse ou liquidienne.

L'injection d'un liquide lipiodolé dans un canal galactophore est surtout indiquée pour les écoulements mamelonnaires; comme l'insufflation, elle n'est possible que dans le cas de kystes une fois ponctionnés et vidés.

Cet examen est très utile, mais il ne peut être interprété que par un radiologue entraîné sinon spécialisé;

il rend nécessaire le déplacement de la malade. Il est souvent ignoré ou négligé.

D'après la statistique de VERHAEGHE, la mammographie est responsable de 9,6 pour cent d'erreur, avec 12 pour cent de cancers méconnus et 3 pour cent de faux positifs.

3) La *thermographie* a été mise au point par LAWSON, en 1957, et WILLIAM'S, en 1960.

Elle est basée sur le fait que chaque point du corps humain produit à tout instant une certaine quantité d'énergie calorique se transmettant par la peau.

LAWSON a montré que la peau en regard d'un cancer du sein présente une nette élévation de température. Ceci paraît lié à l'augmentation de l'activité métabolique du tissu néoplasique par rapport aux tissus sains du voisinage.

Cette énergie calorique émet spontanément un rayonnement infrarouge dont la longueur d'onde varie entre 1,5 et 2 microns.

Ce rayonnement peut être capté et visualisé de diverses manières :

— au contact ou au voisinage de la peau à l'aide de cristaux liquides dont la couleur varie en fonction de la température : c'est la thermographie par cristaux ou en plaques;

— à distance, à l'aide de détecteurs sensibles aux infrarouges et d'un système de balayage point par point décomposant l'image et la reproduisant sur un papier photographique : c'est la thermographie classique (BARNES, GESHON-COHEN) ;

— toujours à distance, mais avec une reproduction immédiate de l'image grâce à un tube cathodique : c'est la thermovision (MELANDER).

Les résultats sont classés en cinq catégories, de Th 1 à Th 5.

D'après Haagensen, les statistiques de Dodd et de ses collaborateurs sur 4 726 malades ne permettent pas de conclure à la valeur diagnostique de ce procédé.

4) La *biopsie et l'examen anatomo-pathologique extemporané* paraissent le moyen le plus sûr de diagnostiquer la malignité d'une lésion, mais leur mise en œuvre se heurte à quelques inconvénients.

Pour la biopsie, ou prélèvement de la totalité du tissu suspect, on ignore les conséquences du traumatisme, en particulier sur l'évolution de la tumeur.

Quant à l'examen extemporané, il exige un anatomo-pathologiste averti, disponible au moment de l'acte chirurgical, et peut difficilement de ce fait être entrepris systématiquement en dehors des hôpitaux.

5) La *ponction à l'aiguille*, dont nous exposerons plus loin la technique, n'implique qu'un traumatisme *a minima*, ne réclame pas la présence du cytologiste, est facilement acceptée par la malade.

Le prélèvement requiert une technique simple, mais qui doit être rigoureuse.

HISTORIQUE

Pour la première fois en 1914, NATHAN cite un cas où le diagnostic de cancer du sein est porté grâce à la découverte de cellules cancéreuses dans un écoulement mamelonnaire.

DEAVER et MCFARLAND, en 1917, écrivent : « Il faut étudier au microscope les cellules tumorales libres présentes dans les écoulements mamelonnaires; en effet, par ce moyen, le diagnostic peut être quelquefois confirmé dans quelques cas douteux. »

ADAIR, en 1930, et GESCHIKTER, en 1943, font un tableau des examens microscopiques des écoulements mamelonnaires et des ponctions de kystes.

PAPANICOLAOU et TRAUT, en 1941, établissent la classification cytologique de la malignité des frottis du col utérin :

P I : absence de cellules anormales ou atypiques;

P II : présence de cellules anormales, mais indiscutablement bénignes;

P III : présence de cellules suspectes : soit que le degré d'atypie n'est pas suffisant, soit que le nombre des cellules dysplasiques est vraiment trop faible. Un nouveau prélèvement doit être effectué;

P IV : présence de cellules cancéreuses typiques en nombre réduit;

P V : très nombreuses cellules cancéreuses.

Jackson et Severance exposent, en 1946, les résultats obtenus par l'étude des écoulements mamelonnaires, décrivent brièvement les critères qui leur permettent de reconnaître les tumeurs et citent trois diagnostics cytologiques exacts dans les cancers du sein.

En 1950, 1951, 1952, Saphir établit la valeur de l'examen microscopique dans le diagnostic des mastites kystiques chroniques, papillomes intrakystiques et intracanalaires des cancers du sein.

Il discute les critères cytologiques admis pour le diagnostic des différentes lésions.

Mouriquand, 1955 (thèse) : Contribution à l'étude de la cytologie mammaire par l'étude des frottis et empreintes.

En 1958, Papanicolaou, Holmquist, Bader, Falk dans : « Exfoliative cytology of the tumor mammary floud and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast » décrivent les cellules des frottis obtenus à partir d'écoulement mamelonnaire et de ponction de kystes.

Jug Kudinskij, en 1965, étudie la cytologie de 152 tumeurs mammaires; dans 149 cas, l'histologie confirme le diagnostic cytologique.

En 1968, K. A. Agamova et Z. V. Gol'bert étu-

dient les caractéristiques cytologiques et histologiques des tumeurs phyllodes à trois stades du changement progressif des tumeurs phyllodes en sarcome.

En 1970, VERHAEGHE et ses collaborateurs établissent, sur 2 460 cas, la valeur respective des diagnostics clinique, radiologique et cytologique.

Notre travail porte sur 642 ponctions de tumeurs solides du sein effectuées au Centre hospitalier régional de Toulouse, dans le Service du Professeur POULHÈS, et au Centre régional anticancéreux du Professeur MARQUÈS.

L'exactitude du diagnostic porté par l'examen cytologique a été contrôlé par des examens anatomopathologiques ou bien par une surveillance clinique de cinq ans ou plus.

Dans le cas où une mammographie a été faite, elle a été pratiquée avant la ponction. Lorsqu'une discordance existe entre l'examen clinique, mammographique et cytologique, nous avons recours à l'histologie pour apporter le diagnostic.

VERHAEGHE et ses collaborateurs, pour 2 460 tumeurs solides, kystes et écoulements ont pratiqué systématiquement le triple examen : clinique, radiologique et cytologique. Les trois méthodes associées ne se trompent que dans 1 pour cent des cas.

La clinique et la cytologie couplées ne se trompent en même temps que dans 1,5 pour cent des cas.

La clinique et la radiologie dans 2 pour cent des cas.

TECHNIQUE DE LA PONCTION

La ponction est utilisée depuis 1934. On utilise :

— des antiseptiques;

— des aiguilles de 6/10 à 8/10 de millimètre à biseau court;

— une seringue de 20 centimètres cubes.

On ne fait pas d'anesthésie locale (douleur minime), sauf si la patiente est trop anxieuse. On utilise alors le chlorure d'éthyle.

La malade est en décubitus, on ponctionne de la main droite et la tumeur est maintenue bloquée contre le gril costal entre deux doigts de la main gauche.

Dans le cas de tumeur solide, on renouvelle la ponction en plusieurs points de la tumeur pour avoir une idée plus exacte de celle-ci.

Dans certains kystes anciens, la coque fibreuse, difficile à traverser, peut en imposer pour tumeur solide.

Si la ponction ne ramène rien, on rince la seringue avec du sérum physiologique, puis on pratique une nouvelle ponction et l'on fait éternuer la seringue sur la lame. Les dernières gouttelettes de liquide contiennent souvent quelques débris cellulaires qu'il était impossible de recueillir autrement.

Quelquefois, la mammographie révèle des tumeurs cliniquement muettes car très petites.

Dans ce cas, on peut pratiquer la ponction après repérage mammographique, comme G. M. Stevens et Q. W. Jamplis l'ont fait pour la biopsie des tumeurs du sein.

On repère la lésion par des incidences horizontales et verticales, puis on la reporte sur un diagramme qui permet de la localiser exactement par rapport aux contours du sein et de ponctionner exactement à l'endroit voulu.

L'étalement est fait à l'aide d'une autre lame tenue perpendiculairement à la première afin d'obtenir un film d'éléments cellulaires juxtaposés et non superposés. La lame, non séchée, est plongée immédiatement dans un flacon contenant le fixateur éther-alcool.

Les ponctions ne sont ni aveugles ni dangereuses : on contrôle aisément que l'aiguille est bien en place dans un nodule qu'on sent sous le doigt.

La crainte d'ensemencement en cas de tumeur maligne paraît vaine. Il n'y a ni complication locale ni complication générale et le pourcentage de guérison chez les malades ponctionnées est le même que chez les autres.

Le traumatisme est négligeable.

Dans 1 pour cent environ des cas, la ponction est inefficace : on obtient soit une sérosité acellulaire, soit des cellules adipeuses. Les frottis sont alors inutilisables pour le diagnostic.

TECHNIQUE CYTOLOGIQUE

La technique ici décrite est celle utilisée par notre maître le Professeur André Guilhem.

Coloration

Les lames sont reçues dans leur fixateur alcool-éther.

Nous avons utilisé au début les techniques classiques préconisées par les auteurs américains et en particulier par Papanicolaou.

Puis nous avons adopté une technique qui fournit des teintes plus pâles et permet un repérage plus facile des éléments cellulaires suspects à un faible grossissement.

La *coloration nucléaire* est pratiquée par l'Hémalun acide de Mayer, composé de la façon suivante :

— On dissout : Hématoxyline 1 g
Eau distillée 500 ml à chaud

— on ajoute ensuite : Alun de potassium 50 g

— on laisse refroidir complètement.

Puis on ajoute une solution préparée à l'avance et composée de :

— Iodate de Sodium . . . . . 0,20 g
— Eau distillée . . . . . 50 ml

Puis la solution suivante :

— Hydrate de Chloral . . . . . 50 g
— Acide citrique. . . . . 1 g
— Eau distillée. . . . . 450 ml

On filtre après une heure.

Cette solution fournit la coloration nucléaire la plus constante et la plus durable. Elle n'exige aucune différenciation.

La coloration cytoplasmique dérive de la composition du complexe de SHORR.

On mélange successivement :

— Alcool à 50 degrés. . . . . 200 ml
— Écarlate Biebrich . . . . . 0,5 g
— Orange G . . . . . 0,5 g
— Vert de méthyle . . . . . 0,5 g
— Acide phosphotungstique. . . . . 0,5 g
— Acide phosphomolybdique. . . . . 0,5 g
— Acide acétique. . . . . 1 ml

La technique de coloration est simple :

— On amène les lames à l'eau courante en passant par deux bains successifs d'alcool à 80 degrés puis à 70 degrés;
— on les lave soigneusement à l'eau distillée;
— on place les lames dans l'Hémalun de MAYER pendant huit minutes;
— puis on les lave à l'eau courante pendant cinq minutes;
— les noyaux sont bleuis dans une solution d'eau courante renfermant une pincée de carbonate de Lithium;
— on lave à l'eau courante pendant cinq minutes;
— on rince dans deux bains d'alcool à 70 degrés;

— on les plonge dans la Solution Complexe pendant deux minutes;
— ensuite on rince rapidement à l'eau courante
— et l'on déshydrate par : alcool à 70 degrés, 95 degrés, 95 degrés, acétone, acétone, acétone, xylol, xylol, xylol;
— enfin on monte au Pro-Texx.

Cette technique est automatique et ne montre jamais de surcoloration. Elle ne nécessite aucune différenciation pour la coloration nucléaire.

Les teintes cytoplasmiques sont pâles, mais bien tranchées et le repérage des noyaux hyperchromatiques est très facile car ils sont parfaitement visibles.

Technique des filtres millipores

Dans 21 cas après aspiration à l'aiguille, les sécrétions aspirées n'ont pas été « crachées » sur lames, mais l'aiguille et la seringue ont été lavées soigneusement avec une solution de formol commercial dilué à 12 pour cent.

Méthode de fixation

L'appareillage comprend un matériel de filtration sous vide et des filtres.

Nous avons utilisé les filtres millipores blancs SMWP 019 OR de 19 mm sur 42 mm avec une porosité de 3,00 microns. Le numéro du prélèvement est écrit au graphite noir en bordure du filtre côté largeur.

Comme matériel, nous avons utilisé :

— Un buchner en acier inoxydable avec joint torique. Ce récipient cylindrique possède un fond intérieur concave et une base externe plane; le fond est percé d'un orifice rectangulaire.

— Un entonnoir dont la partie supérieure est fermée par un filtre en verre fritté. Le tube inférieur passe dans un bouchon de néoprène qui assure la jonction de l'entonnoir avec une fiole à vide. Cette dernière est reliée à une pompe à vide.

Le récipient en acier inoxydable et l'entonnoir sont solidarisés par une pince métallique spéciale facilement mobile.

La technique de filtration est la suivante :

— Le filtre Millipore marqué au graphite est placé, numéro en haut, sur le filtre en verre. Le buchner est posé sur ce dernier en faisant coïncider l'orifice rectangulaire et le filtre.

— La pompe à vide est mise en marche sous une pression de moins 25 mm de mercure.

— Le liquide est versé dans le buchner. Après épuisement du liquide, on fixe les cellules par l'alcool éthylique à 95 degrés versé directement dans le buchner.

— La pince de serrage est ouverte. On prélève délicatement le filtre qui est immergé dans une boîte de Pétri contenant de l'alcool éthylique à 95 degrés. Le filtre est alors disponible pour la coloration.

La coloration des filtres est simple. Ces derniers sont transportés dans des boîtes de Pétri constituant une batterie identique à celle utilisée pour colorer les frottis sur lame.

La coloration nucléaire est identique, mais le colorant cytoplasmique complexe doit être dilué de moitié par l'alcool à 50 degrés.

Pour rendre les filtres transparents à la lumière, il est nécessaire de pratiquer les bains d'alcool éthylique absolu de dix minutes et des bains successifs de xylol

de trente minutes. L'acétone doit être proscrite car les filtres Millipores sont solubles dans ce déshydratant.

Les filtres colorés peuvent être conservés dans le xylol. Le montage s'effectue en déposant une volumineuse goutte de baume sur une lame. On place le filtre face cellulaire, c'est-à-dire la face numérotée, en haut. Une deuxième goutte de baume est déposée sur le filtre. Le tout est recouvert par une lamelle de 24×50 mm. Le baume déborde largement à la pression et vient combler l'espace compris entre lame et lamelle tout autour du filtre. Le milieu PRO-TEXX présente l'énorme avantage par rapport au baume courant de sécher très rapidement et se prête tout particulièrement au montage des filtres Millipores.

Examen microscopique

Nous examinons les lames au microscope WILD à 360 grossissements pour le repérage des éléments dysplasiques et des placards cellulaires. Des grossissements supérieurs sont utilisés en vue de préciser la structure fine des cellules.

Caractères des cellules carcinomateuses

Le diagnostic cytologique est basé sur la morphologie individuelle de la cellule. Nous allons préciser les critères cytologiques de malignité. Cependant, il est fondamental de savoir qu'il n'existe dans la cellule aucun caractère spécifique et univoque de malignité. Le diagnostic de cancer se fonde sur l'ensemble des modifications et la morphologie atypique de la totalité des cellules du frottis.

Les modifications observées sont nucléaires et cytoplasmiques.

A. MODIFICATIONS NUCLEAIRES

1) *Modification de forme et de taille.*

Les noyaux présentent des formes très diverses. Ils peuvent être elliptiques, encochés, polylobés, fusiformes. La taille est augmentée et rarement, pour le sein, peut aboutir au noyau monstrueux. Ces noyaux montrent des variations très importantes de diamètre. C'est ainsi que dans un placard de cellules carcinomateuses apparaît un aspect irrégulier caractéristique qui correspond à un critère important de malignité. C'est l'anisonucléose.

2) *Modification du rapport nucléo-plasmatique.*

L'augmentation de ce rapport est un caractère constant et certainement le plus notable. L'hypertrophie du noyau des cellules tumorales ne s'accompagne pas d'une augmentation proportionnelle du volume du cytoplasme.

La constatation de cette augmentation nécessite une intégrité cellulaire totale. La présence de noyaux nus demandera une grande prudence car l'élévation du rapport nucléo-plasmatique représente le critère le plus significatif de la cellule cancéreuse.

3) *Modifications de la charge et de la répartition de la chromatine.*

Ces altérations représentent le critère essentiel de la malignité.

Le noyau de la cellule normale possède une chromatine peu abondante en granules fins régulièrement disposés et réunis par des filaments chromophiles. Cet aspect en damier répond à une répartition homogène.

Le noyau de la cellule maligne est hyperchromatique, donc hypercolorable et beaucoup plus foncé.

La charge chromatinienne est augmentée. En outre,

elle se répartit de façon anarchique sous forme de ponctuations irrégulières, qui laissent de larges plages inoccupées, claires, de suc nucléaire. Ces amas et ces blocs s'accolent à la membrane nucléaire qui perd son arrondi et son tracé régulier.

La charge chromatinienne peut augmenter au point que le noyau devient très dense et pratiquement opaque.

A l'opposé, le noyau, lorsqu'il est très volumineux, peut apparaître pâle, translucide, mais persistent les granulations denses f aisant corps avec la membrane nucléaire.

4) *Variations de nucléoles.*

La présence de nucléoles volumineux multiples et irréguliers est d'un intérêt majeur dans le diagnostic cytologique de malignité.

Dans une cellule normale, lorsqu'il existe, le nucléole est de forme régulière. Il est rond ou ovalaire, de structure homogène.

Dans la cellule cancéreuse, on assiste à une augmentation du nombre et de la taille des nucléoles qui arrivent parfois à devenir véritablement géants.

Le contour nucléolaire devient irrégulier et présente des expansions souvent importantes.

Le contenu du nucléole prend une structure hétérogène avec différenciation de petites vacuoles claires le plus souvent multiples.

L'augmentation du nombre et de la taille des nucléoles représente un critère de malignité significatif. Il est constant et obligatoire pour un diagnostic positif.

5) *Activité cinétique.*

Les placards de cellules carcinomateuses mammaires sont très souvent le siège de mitoses parfaitement visibles dans le frottis.

Très rarement, ces mitoses sont anormales avec des structures tri- ou tétrapolaires. La seule présence d'images de mitoses n'est pas un critère certain de malignité. Associées aux autres anomalies, elles acquièrent une valeur diagnostique certaine.

B. MODIFICATIONS CYTOPLASMIQUES

Il n'existe pas de modification structurale cytoplasmique caractéristique de la cellule cancéreuse. La vacuolisation est fréquente, mais ne représente pas un critère valable.

1) *Variation de forme et de taille de la cellule.*

L'anisocytose est un excellent signe de cancer.

Les cellules normales desquamées présentent des variations de diamètre allant du simple au double. Les cellules carcinomateuses présentent une anisocytose marquée avec des rapports allant de 1 à 10 ou même 12.

2) *Répartition et groupement des cellules.*

Les cellules carcinomateuses sont le plus souvent groupées en placards d'étendue importante. Alors que dans les processus hyperplasiques banaux les cellules constituent des groupes de 5 ou 6 cellules, dans les épithéliomas glandulaires on observe des lambeaux allant jusqu'à 100 ou 200 cellules.

Évaluation de la cytologie

La classification que nous avons adoptée est celle de Papanicolaou. Nous distinguons 5 classes. Le chiffre correspondant est précédé de la lettre P en hommage à Papanicolaou dont les travaux représentent la base du cytodiagnostic.

• Classe P 1 : absence de cellule suspecte.

Les frottis renferment exclusivement des cellules normales. Techniquement, cette cytologie correspondra à une ponction « blanche » de la « tumeur » mammaire.

• Classe P 2 : absence de cellules cancéreuses.

Le frottis renferme des cellules conjonctives ou épithéliales ne présentant aucun caractère de malignité.

• Classe P 3 : diagnostic définitif impossible car douteux.

Les frottis renferment des cellules anormales avec des atypies cellulaires qu'on ne peut désigner comme bénignes ou malignes.

• Classe P 4 : présence de cellules cancéreuses.

Les éléments sont typiques mais rares.

• Classe P 5 : présence de cellules carcinomateuses.

Elles sont nombreuses, caractéristiques et le diagnostic est pratiquement définitif.

CYTOLOGIE DES TUMEURS SOLIDES

Tumeurs bénignes

1° *Fibro-adénomes tubuleux et intracanaliculaires*

Les étalements sont pauvres en éléments cellulaires. On observe quelques amas de cellules épithéliales glandulaires, de petite taille, de forme ovalaire ou polyédrique régulière.

Il n'existe pas d'anisocytose.

Tous les noyaux sont identiques, à blocs chromatiniens très fins, régulièrement répartis, non accolés à la membrane nucléaire qui conserve une épaisseur régulière.

Il n'existe pas d'anisonucléose. Les nucléoles sont exceptionnels.

Les frottis ne renferment pas d'élément fibrillaire ou cellulaire provenant du tissu conjonctif fibrosé.

La présence de quelques cellules hypertrophiques isolées peut être observée. Elle doit être connue du cytologiste en vue d'éviter un diagnostic faussement positif.

2° *Fibro-adénome géant ou tumeur phyllode*

Cette tumeur se caractérise par une prolifération cellulaire intense du stroma conjonctif. Les formations épithéliales sont rares et perdues dans ce stroma hyper-

plasié. Les frottis renferment des amas de cellules conjonctives étoilées et des amas de cellules épithéliales.

Les cellules conjonctives sont isolées. Leur noyau est ovalaire à chromatine abondante, dense, mais régulièrement répartie. Le cytoplasme est représenté par de fins prolongements multiples à disposition variée.

Les cellules épithéliales constituent des placards d'éléments polyédriques réguliers sans anisonucléose ni anisocytose; elles sont dépourvues de dysplasie nucléaire et de nucléoles vrais.

3° *Adénome*

Cette tumeur se caractérise par une prolifération régulière mais importante des éléments épithéliaux du revêtement des acini et des canaux galactophores.

La ponction à l'aiguille ramène de vastes plages de cellules épithéliales monomorphes parfaitement identiques les unes aux autres.

Les noyaux sont réguliers, de forme oblongue, de diamètre régulier, de colorabilité identique. La présence d'un nucléole est inconstante. Lorsqu'il existe, le nucléole est de petite dimension et de contour régulier. La chromatine est peu abondante, répartie uniformément, sans accolement de blocs à la membrane nucléaire.

4° *Lipome*

Le frottis renferme des amas d'adipocytes matures de forme polygonale, constitués par un mince liseré cytoplasmique limitant une cavité très large optiquement vide. Cette dernière correspond à l'enclave lipidique dissoute par le fixateur. Les noyaux hyperchromatiques, aplatis, sont situés à la jonction des membranes intercellulaires.

On observe souvent de courts segments de capillaires sanguins parfaitement identifiables.

5° *Léiomyome*

Le frottis renferme des cellules fusiformes de taille régulière. Les noyaux sont allongés à extrémités arrondies. La chromatine, abondante, est régulièrement répartie en blocs compacts.

6° *Dans le cas de processus inflammatoires*

Qu'il s'agisse d'une lésion bactérienne ancienne ou d'une tuberculose, les frottis sont riches en polynucléaires, lymphocytes et histiocytes macrophages. On observe une cytolyse d'intensité variable et des débris nécrotiques non identifiables. Il est exceptionnel de rencontrer des plasmodes plurinucléés de type Langhans permettant d'avancer la nature spécifique du processus.

7° *Tumeur vasculaire de type lymphangiome*

Cette tumeur est constituée par des cavités revêtues de cellules aplaties entourées d'un stroma riche en fibres collagènes et en fibres musculaires lisses.

La cytologie ramène des cellules fusiformes ou étoilées à noyau régulier, non spécifiques, ne permettant pas de poser le diagnostic de ce type de tumeur.

Tumeurs malignes

1° *Épithéliomas de la glande mammaire*

Qu'il s'agisse d'épithéliomas glandulaires infiltrants des canaux galactophores, d'épithélioma de type médullaire ou de la forme solide de type comédo-carninome, la ponction à l'aiguille fournit des frottis riches en éléments cellulaires.

Les cellules sont polymorphes, disposées en placards,

à noyau arrondi ou ovalaire. On retrouve tous les caractères précédemment décrits :

— l'anisocytose,
— l'anisonucléose,
— l'augmentation du rapport nucléo-plasmatique,
— l'augmentation de la charge chromatinienne et la répartition irrégulière de cette chromatine,
— la présence de nucléoles multiples et irréguliers,
— la présence de mitoses.

On observe parfois de véritables monstruosités nucléaires.

Il faut noter qu'à côté de larges placards de cellules normales se trouvent des amas carcinomateux caractéristiques. Un examen attentif est nécessaire en vue de déceler ces éléments.

2° *Épithélioma muco-sécrétant ou mucipare ou épithélioma colloïde*

Le frottis renferme des plages de substance amorphe, mucoïde, renfermant des placards d'étendue variable de cellules carcinomateuses. Celles-ci se disposent parfois en franges unicellulaires à noyau typiquement dysplasique.

3° *Tumeur squirrheuse*

Histologiquement, le processus se caractérise par une fibrose intense étouffant de minces cordons de cellules carcinomateuses disposées en fusées isolées les unes des autres.

Malgré la taille irrégulière, le noyau volumineux et dysplasique d'identification relativement facile, la ponction à l'aiguille fournit des images cytologiques particulièrement pauvres.

RÉSULTATS

Résultats de la lecture des frottis de 642 tumeurs solides du sein que nous avons étudiées.

252 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
203	9		40
		5	
383	1		1
II	III	Acellulaires	Faux +
385 Tumeurs bénignes			

Pour simplifier les résultats, nous considérons les tumeurs P III comme malignes. Il y a donc 1 faux positif supplémantaire, soit : 1 + 1 = 2 faux positifs.

Au total :

203 + 9 + 383 + 595 diagnostics exacts sur 642 . . . . . = 92,68 %

5 diagnostics impossible sur 642 . . . . . = 0,78 %

40 + 2 = 42 erreurs sur 642 . . . . . = 6,54 %

40 faux négatifs pour 252 tumeurs malignes . . . . . = 15,87 %

2 faux positifs pour 385 tumeurs bénignes = 0,51 %

Résultats de Papanicolaou et collaborateurs en 1958

Sur 94 ponctions de tumeurs liquides du sein, pour lesquelles l'anatomo-pathologiste avait trouvé :

— 8 tumeurs malignes

— et 86 tumeurs bénignes,

le cytologiste a trouvé :

8 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
4	1		2
		14	
72	1		0
II	III	Acellulaires	Faux +
86 Tumeurs bénignes			

Soit au total :

4 + 1 + 72 = 77 concordances sur 94 cas = 80 %

14 acellulaires sur 94 . . . . . = 14,9 %

2 faux négatifs sur 8 tumeurs malignes . . = 25 %

1 bénin suspect.

Résultats de P. Laumonier et J. O. Hemet (Rouen, 1968)

Sur 1000 ponctions de tumeurs du sein, pour lesquelles l'anatomo-pathologiste avait trouvé :

— 456 tumeurs malignes,

— 544 tumeurs bénignes,

le cytologiste a trouvé :

456 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
335	21		51
		133	
424	23		13
II	III	Acellulaires	Faux +
544 Tumeurs bénignes			

Soit au total :

335 + 21 + 424 = 780 concordances sur 1000. . . . . = 78 %

133 acellulaires sur 1000. . . . . = 13,3 %

13 faux positifs sur 544 tumeurs bénignes = 2,2 %

51 faux négatifs sur 456 tumeurs malignes = 11,1 %

23 bénins suspects.

Résultats de A. Zadjela
(Paris, 1967)

Sur 1014 ponctions de tumeurs du sein, pour lesquelles l'anatomo-pathologiste avait trouvé :

— 763 tumeurs malignes,

— 251 tumeurs bénignes,

le cytologiste a trouvé :

763 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
685			24
	36	48	
220			1
II	III	Acellulaires	Faux +
251 Tumeurs bénignes			

Soit au total :

685 + 220 = 905 concordances sur 1014 cas. . . . . = 88 %

48 acellulaires sur 1014 . . . . . = 4,7 %

24 faux négatifs sur 763 tumeurs malignes = 3,1 %

1 faux positif sur 251 tumeurs bénignes = 0,3 %

36 cas suspects.

Résultats de J. Franzen et J. Zajicek (Stockholm, 1968)

Sur 1713 ponctions de tumeurs du sein, pour lesquelles l'anatomo-pathologiste avait trouvé :

— 906 tumeurs malignes,

— 807 tumeurs bénignes,

le cytologiste a trouvé :

906 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
670	117	126	89
687	23	Acellulaires	1
II	III		Faux +
807 Tumeurs bénignes			

Soit au total :

670 + 117 + 687 = 1474 concordances dur 1713 . . . . . = 86 %

126 acellulaires sur 1713 . . . . . = 7,3 %

89 faux négatifs sur 906 tumeurs malignes = 9,8 %

1 faux positif sur 687 tumeurs bénignes = 0,12 %

23 bénins suspects.

Résultats de J. Franzen et J. Zajicek (Stockholm)

Sur 1046 tumeurs du sein, pour lesquelles le clinicien avait trouvé :

— 226 tumeurs malignes,
— 1093 tumeurs bénignes,
— 87 tumeurs cliniquement suspectes,

le cytologiste a trouvé :

226 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
175	24	3	24

1093 Tumeurs bénignes			
II	III	Acellulaires	Faux +
880	0	213	0

87 Tumeurs suspectes			
II	III	Acellulaires	Faux +
63	1	23	0

Soit au total :

175 + 24 + 880 + 1 = 1080 concordances sur 1406 cas . . . . . = 76 %
239 acellulaires sur 1406 . . . . . = 17 %
24 faux négatifs sur 226 tumeurs malignes = 10,1 %
0 faux positif.
63 bénins sur 87 suspects.

Résultats de M. Verhaeghe et collaborateurs (Lille, 1969)

Sur 2267 ponctions de tumeurs du sein, pour lesquelles l'anatomo-pathologiste avait trouvé :

— 1335 tumeurs malignes,

— 932 tumeurs bénignes,

le cytologiste a trouvé :

1335 Tumeurs malignes			
Malins	Malins probables	Diagnostics impossibles	Faux —
942	182		62
		216	
806	61		15
Bénins	Bénins douteux	Diagnostics impossibles	Faux +
932 Tumeurs bénignes			

Soit :

1974 concordances sur 2267 cas . . . . . = 87,08 %

216 diagnostics impossibles sur 2267 cas. = 9,53 %

77 erreurs sur 2267 cas . . . . . = 3,40 %

62 faux négatifs sur 1335 tumeurs malignes . . . . . = 4,60 %

15 faux positifs sur 932 tumeurs bénignes = 1,60 %

Résultats de J. C. Sourd
(Lyon, 1970)

Sur 150 ponctions de tumeurs du sein, pour lesquelles l'anatomo-pathologiste avait trouvé :

— 66 tumeurs malignes,

— 68 tumeurs bénignes,

le cytologiste a trouvé :

66 Tumeurs malignes			
IV	III	Acellulaires	Faux —
43	10	41	9
43	3		1
II	III	Acellulaires	Faux +
68 Tumeurs bénignes			

Soit au total :

43 + 10 + 43 = 96 concordances sur 150 . . . . . = 64 %

41 acellulaires sur 150 cas. . . . . 27,3 %

10 erreurs sur 150 cas. . . . . = 6,7 %

9 faux négatifs sur 66 tumeurs malignes. . = 13,6 %

1 faux positif sur 68 tumeurs bénignes. . = 1,4 %

3 bénins suspects.

Résultats de C. Marsan

Pour 68 ponctions de tumeurs solides du sein :

— 12 diagnostics impossibles,
— 30 bénins, dont 4 faux négatifs,
— 26 malins, dont 1 faux positif.

Soit :

26 + 25 = 51 diagnostics exacts sur 68 ponctions	=	75 %
12 diagnostics impossibles sur 68	=	17,65 %
4 + 1 = 5 erreurs sur 68	=	7,35 %
4 faux négatifs pour 26 tumeurs malignes	=	15,38 %
1 faux positif pour 30 tumeurs bénignes	=	3,33 %

Résultats de A. Zadjela

Pour 533 ponctions de tumeurs solides du sein :

— 26 diagnostics impossibles,
— 123 bénins, dont 23 faux négatifs,
— 384 malins, dont 8 faux positifs.

Soit au total :

100 + 376 = 476 diagnostics exacts sur 533	=	89,33 %
26 diagnostics impossibles sur 533	=	4,88 %
23 + 8 = 31 erreurs sur 533	=	5,81 %
23 faux négatifs pour 384 tumeurs malignes	=	5,99 %
8 faux positifs pour 123 tumeurs bénignes	=	6,50 %

Résultats de M. Cornillot

Pour 820 ponctions de tumeurs solides du sein :

— 96 diagnostics impossible,
— 252 bénins, dont 26 faux négatifs,
— 472 malins, dont 3 faux positifs.

Soit au total :

226 + 469 = 695 diagnostics exacts sur 820	=	84,76 %
96 diagnostics impossibles sur 820	=	11,71 %
29 erreurs sur 820	=	3,54 %
26 faux négatifs pour 472 tumeurs malignes	=	5,51 %
3 faux positifs pour 252 tumeurs bénignes	=	1,19 %

DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS

Nous allons exposer les raisons des erreurs : faux négatifs, malins douteux (P III) et faux positifs.

1) Les faux négatifs

Leur nombre est élevé : 40.

Dans tous les cas, le frottis renferme des placards de cellules glandulaires dont la morphologie est pratiquement normale.

On n'observe ni anisocytose, ni augmentation du rapport nucléo-plasmatique, ni anomalie dans la charge et la répartition chromatinienne.

Dans certains cas, le contrôle histologique révèle un épithélioma évident sur le plan tissulaire, mais l'étude cytologique montre des cellules régulières non dysplasiques.

Ces cas sont heureusement rares; il en est ainsi en particulier pour les squirrhes et, plus exceptionnellement, pour les mastites carcinomateuses dont la ponction ramène seulement des sérosités acellulaires.

Dans les autres cas, il faut penser que la ponction n'a pas atteint la zone néoplasique. Le frottis est dépourvu de cellules anormales parce que l'aspiration a eu lieu en tissu sain.

C'est pour éviter cet inconvénient que nous pensons utile de pratiquer plusieurs aspirations en des points différents de la tumeur.

La proportion de ces ponctions qui passent à côté de la tumeur doit diminuer avec l'expérience et certains auteurs préfèrent pratiquer eux-mêmes la ponction.

Les P III

10 sur 342.

On note la présence de cellules suspectes, mais le nombre de ces cellules n'est pas suffisant pour affirmer. On considère la tumeur comme maligne, mais il est nécessaire de faire un nouveau prélèvement.

Sur 10 tumeurs, 9 se sont révélées malignes après une nouvelle ponction ou une biopsie.

Une seule a été reconnue bénigne.

CLINIQUE DU FROTTIS N° 9569

M^me^ A., âgée de cinquante-cinq ans, vient consulter en décembre 1966 pour une tumeur du sein gauche découverte par hasard. Elle est ménopausée depuis cinq ans, a été traitée par le Norluten pour des bouffées de chaleur. Elle a fait deux fausses couches puis a mené trois grossesses normales à terme en 1935, 1942, 1946. Elle n'a jamais allaité.

La *palpation* révèle une tumeur assez dure, ovale, sensible, mobile, de la taille d'un noyau d'abricot.

Cliniquement, cette tumeur se présente comme un kyste, mais la *ponction* pratiquée ne ramène pas de liquide.

On n'a pas fait de mammographie.

Discussion.

Ponction : prélèvement pauvre renfermant des hématies, de très rares polynucléaires et quelques noyaux non volumineux hyperchromatiques. Contrôle à effectuer.

Le frottis se caractérise par :

— de nombreuses hématies de volume normal, parfaitement fixées;

— quelques cellules filiformes à noyaux oblongs hyperchromatiques répondant à des fibrocytes;

— des noyaux nus : leur diamètre varie de 7 à 20 microns avec une anisonucléose certaine et une hypercolorabilité homogène; rare structure chromatinienne visible.

Cet aspect lavé du noyau n'a pas été un signe d'appel.

Notre classe P III a été liée à la variation de diamètre allant du simple au triple et nous a incité à faire poursuivre les investigations.

Après un nouvel examen de la lame, le diagnostic P III est maintenu. Il est impossible de trancher.

D'après la biopsie, il s'agit d'un épithélioma glandulaire infiltrant présentant des zones de nécrose avec cytolyse au niveau des cordons les plus massifs.

CLINIQUE DU FROTTIS N° 8663

M^me^ B., âgée de cinquante-huit ans, vient consulter en janvier 1969 pour une masse légèrement douloureuse apparue il y a quelques semaines au niveau du quadrant supéro-externe du sein droit. Elle a eu deux grossesses normales en 1935 et 1937.
Elle a allaité son premier enfant un mois, puis a eu

un abcès au sein gauche. Elle n'a pas allaité lors de son second accouchement.

L'*examen* montre une tumeur du volume d'une noisette, dure, mobile, adhérente à la peau qui est chaude. On note la présence d'un ganglion axillaire controlatéral.

Les signes cliniques font suspecter une tumeur maligne; on n'a pas fait de mammographie.

Ponction.

Le frottis est hémorragique, il renferme de larges placards de cellules polyédriques régulières d'un monomorphisme nucléaire absolu.

Les éléments, d'environ 25 microns de diamètre, à rapport nucléo-plasmatique légèrement augmenté, à cytoplasme basophile, possèdent un noyau de contour régulier, à chromatine finement granuleuse, de répartition et de charge normales. Il n'existe pas d'anisonucléose ni de nucléoles multiples. Aucun de ces larges placards ne renferme de mitoses. C'est seulement l'extrême abondance de la collecte et l'étendue des placards, constitués parfois d'une cinquantaine de cellules, qui nous ont amené à poser le diagnostic P III.

Un nouvel examen des six étalements pratiqués n'a pas permis de trouver des caractères cytologiques indiscutables de malignité.

La biopsie extemporanée et l'examen anatomo-pathologique faits au cours de l'intervention chirurgicale ont montré qu'il s'agissait d'épithélioma lobulaire de la glande mammaire avec infiltration du stroma conjonctif par des cellules néoplasiques isolées.

CLINIQUE DU FROTTIS N° 8403

M^me^ C., âgée de vingt-trois ans, vient consulter en 1966 pour une tumeur du sein droit apparue après son

accouchement neuf mois auparavant. Elle n'a pas allaité. Depuis son retour de couches, ses règles sont irrégulières, le plus souvent retardées. Elle présente quelques leucorrhées peu abondantes.

La *palpation* montre, au niveau du sein gauche, une tumeur assez limitée, mobile, et une adénopathie axillaire gauche mobile.

Discussion.

Ponction : il s'agit d'un prélèvement très nettement inflammatoire renfermant :

— des hématies assez mal conservées,

— des débris cytoplasmiques d'origine indéterminée,

— une flore bactérienne à bâtonnets, peu abondante,

— de nombreux lymphocytes accompagnés de polynucléaires représentés le plus souvent par des fragments de lobes isolés,

— des histiocytes parfois très volumineux allant jusqu'à 50 microns, souvent plurinucléés, à cytoplasme riche en enclaves macrophagiques,

— deux types d'éléments cellulaires d'origine épithéliale indubitable représentés par quelques noyaux nus de forme très irrégulière, de diamètre élevé (30 μ), à suc nucléaire très clair, et par des cellules épithéliales en groupes de trois à cinq cellules possédant un cytoplasme basophile rarement vacuolisé, un rapport nucléoplasmatique conservé, mais un noyau très suspect.

En effet, si la chromatine n'est pas modifiée, la membrane nucléaire est encochée et ses éléments renferment deux à trois nucléoles vrais.

Notre classe P III a été liée à la présence de ce processus inflammatoire et bactérien très important accompagné d'une nécrose et d'une histiocytose élevées.

Un nouvel examen du frottis nous fait classer le prélèvement en P IV.

Le *contrôle histologique* montre qu'il s'agit d'un épithélioma du sein, très nécrotique, en travées plus ou moins volumineuses avec de nombreuses atypies nucléaires et cellulaires et quelquefois un aspect pseudo glandulaire. Autour, les cellules épithélioma-teuses s'effilochent dans un stroma réaction riche en fibres collagènes et prenant un type sarcomateux.

M^me^ C... a été traitée par cobalthérapie et exérèse chirurgicale et chimiothérapie.

Elle consulte en 1967 pour une métastase au niveau de L 4 traitée par les rayons X et le Thiotépa.

Elle est décédée en 1967.

DISCUSSION DU FROTTIS N° 4107

Le frottis pauvre renferme des hématies et quelques cellules épithéliales bien conservées de diamètre constant à rapport nucléo-plasmatique normal.

Les noyaux présentent cependant une nette hyper-colorabilité due à une surcharge chromatinienne évidente, mais de répartition régulière.

On observe quelques nucléoles volumineux mais exceptionnels.

C'est la présence de ces nucléoles de diamètre élevé qui nous a incité à classer P III ce frottis.

Un contrôle du frottis ne nous a pas davantage permis de trancher.

La biopsie a montré un épithélioma glandulaire infiltrant de volume particulièrement réduit.

CLINIQUE DU FROTTIS N° 68-1970

M^me^ E., âgée de quarante-deux ans, vient consulter en 1968 pour une tumeur du sein droit apparue plu-

sieurs mois auparavant. Cette masse de 8 centimètres de diamètre, mal limitée, empâte la glande de manière diffuse, n'adhère ni aux plans profonds ni aux plans superficiels.

Cette masse, qui évoque une plaque de mastose, s'accompagne de douleur qui augmente en période prémenstruelle. Le mamelon est élevé et légèrement rétracté. La peau est luisante. On note la présence de deux adénopathies axillaires dures, plaquées contre le fil costal, mobiles, n'adhérant pas à la peau.

La *mammographie* répond : « Au niveau du sein droit, une opacité homogène occupe tout le quadrant externe du sein, ses contours sont irréguliers, on note la présence de nombreuses microcalcifications. Aspect malin. »

La *ponction* montre des noyaux nus identiques à ceux décrits dans l'observation n° 9569.

La *biopsie* montre un adéno-carcinome végétant au sein d'un conjonctif scléreux.

Un nouvel examen du frottis a laissé persister une classe P III.

Cette malade est traitée par cobalthérapie avant un Halstead, puis subit une castration radiothérapique.

Elle est suivie régulièrement.

En 1971, elle présente au niveau du sein gauche une récidive d'épithélioma, un envahissement néoplasique de la partie superficielle du derme et une métastase osseuse au niveau de la portion superficielle du petit trochanter du fémur gauche.

Elle est décédée à la fin de 1971.

CLINIQUE DU FROTTIS P III N° 624-625

M^me^ F., âgée de quarante-huit ans, vient consulter en 1958 pour une petite masse au niveau du quadrant

inféro-interne du sein gauche, accompagnée d'une adénopathie axillaire. Il y a eu, quelques jours auparavant, un suintement mamelonnaire.

Cliniquement, il semble qu'il s'agit d'une plaque de mastose. On n'a pas fait de mammographie.

Discussion.

Ponction : le prélèvement est constitué par un coagulum muqueux abondant renfermant des hématies bien conservées et de très nombreux histiocytes à cytoplasme muqueux, de diamètre régulier.

Ce coagulum renferme des microplacards et surtout des franges de cellules épithéliales cubiques à rapport nucléoplasmatique inversé, à noyau volumineux, intensément hypercolorables, ne permettant pas de visualiser la structure chromatinienne. Ces placards sont nombreux et ont été retrouvés dans les deux séries de frottis effectués à quelques jours d'intervalle.

L'abondance des placards et l'anisonucléose ont fait poser le diagnostic de classe P III, puis P IV.

Un nouvel examen des frottis, en toute objectivité, nous a fait classer le prélèvement P II.

L'*examen histologique* a montré qu'il s'agissait d'un fibro-adénome tubuleux bénin.

La tumeur a été enlevée chirurgicalement.

M^me^ F. a été revue en 1970 et 1971 pour des hémorroïdes; elle n'a rien à signaler au niveau du sein.

CLINIQUE DU FROTTIS P IV FAUX POSITIF

M^me^ G., âgée de quarante-trois ans, vient consulter en 1957 pour des masses douloureuses apparues dans les deux seins, huit mois auparavant.

M^me^ G. a eu deux grossesses normales en 1936 et 1944; elle a allaité les deux fois, mais peu de temps; elle a eu trois abcès au sein droit. Elle a fait une fausse couche en 1946.

Au moment de la consultation, M^me^ F. est asthé-

nique. L'examen montre au niveau des deux seins des masses non adhérentes, peu douloureuses, du volume d'une noix.

Discussion.

Ponction : le frottis renferme d'exceptionnelles hématies et quelques placards isolés formés de cinq à six cellules de diamètre nettement augmenté, dont le rapport nucléo-plasmatique est inversé modérément.

Les noyaux, siège d'une anisonucléose nette, présentent une nette hypercolorabilité, une augmentation de la charge chromatinienne avec quelques blocs accolés à la membrane nucléaire.

Les exceptionnels nucléoles observés sont augmentés de volume, mais conservent un contour régulier. Nous n'avons pas observé de mitoses.

Biopsie extemporanée : lésion bénigne du sein.

Contrôle histologique : fibro-adénome mammaire ne présentant pas de caractère histologique suspect.

La tumeur est constituée par de volumineux lobules tumoraux, limités chacun par une capsule fibreuse plus ou moins bien individualisée. Chaque lobule présente la structure caractéristique d'un fibro-adénome mammaire de type canaliculaire.

Les formations épithéliales ont une lumière étroite, ramifiée, repoussée par de volumineux bourgeons conjonctifs de structure fréquemment myxomateuse.

Importante hyperplasie myo-épithéliale autour des formations glandulaires.

En dehors des lésions déjà décrites, le parenchyme mammaire est de structure pathologique; il donne naissance, soit à des lésions fibro-adénomateuses débutantes de type péricanaliculaire, soit à des végétations intra-galactophoriques, soit à des cavités kystiques dont l'épi-

thélium de revêtement fait l'objet d'une métaplasie malpighienne.

Pas de néoplasie dans le prélèvement.

La tumeur enlevée, M^me^ G. a une bonne cicatrisation. Elle grossit dans le mois qui suit l'intervention et, depuis, il n'y a rien à signaler.

CONCLUSION

La cytologie des tumeurs solides du sein demande un prélèvement simple, non traumatisant, dont la technique doit être parfaite.

La lecture doit être faite par un cytologiste compétent. Les diagnostics de bénignité demandent quelques réserves. Dans la série que nous explorons, il y a 40 faux négatifs pour 252 tumeurs malignes, c'est-à-dire que seulement 84,13 pour cent des tumeurs malignes ont été diagnostiquées par la cytologie.

Pour les diagnostics portés de malignité cytologique, la proportion d'erreurs est infime : 2 cas pous 385 cas de tumeurs bénignes, soit 0,51 pour cent.

Encore pourrait-on éliminer un faux positif qui, après une autre lecture, s'avère être un P II, ce qui ne laisserait qu'un faux positif.

Les diagnostics de P III considérés comme malins ont été neuf fois sur dix confirmés par un autre frottis ou la biopsie.

Il semble donc que les diagnostics de malignité peuvent être acceptés pratiquement sans réserves.

Pour les diagnostics de bénignité, nous pouvons les retenir s'ils coïncident avec la clinique et les autres examens paracliniques pratiqués.

Sinon, il convient de recourir à la biopsie extemporanée qui est le complément de la cytologie et non une méthode remplacée par celle-ci.

Le diagnostic cytologique a une valeur importante d'orientation pré-opératoire, mais ne peut être considéré comme seul examen paraclinique valable.

RÉSUMÉ

Sur 642 ponctions à l'aiguille fine de tumeurs solides, nous obtenons 593 diagnostics exacts, soit 92,84 pour cent, de nombreux faux négatifs : 40 dont l'abondance peut en grande partie s'expliquer par un prélèvement erroné; 2 faux positifs dont un seul est maintenu après un nouvel examen de la lame.

La méthode cytologique paraît donc fiable dans le diagnostic des tumeurs solides du sein, mais doit être complétée ou corrigée par la biopsie extemporanée dans tous les cas douteux.

Vu :
Le Président de la Thèse,
C. BIMES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 25 mai 1972.
Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG.

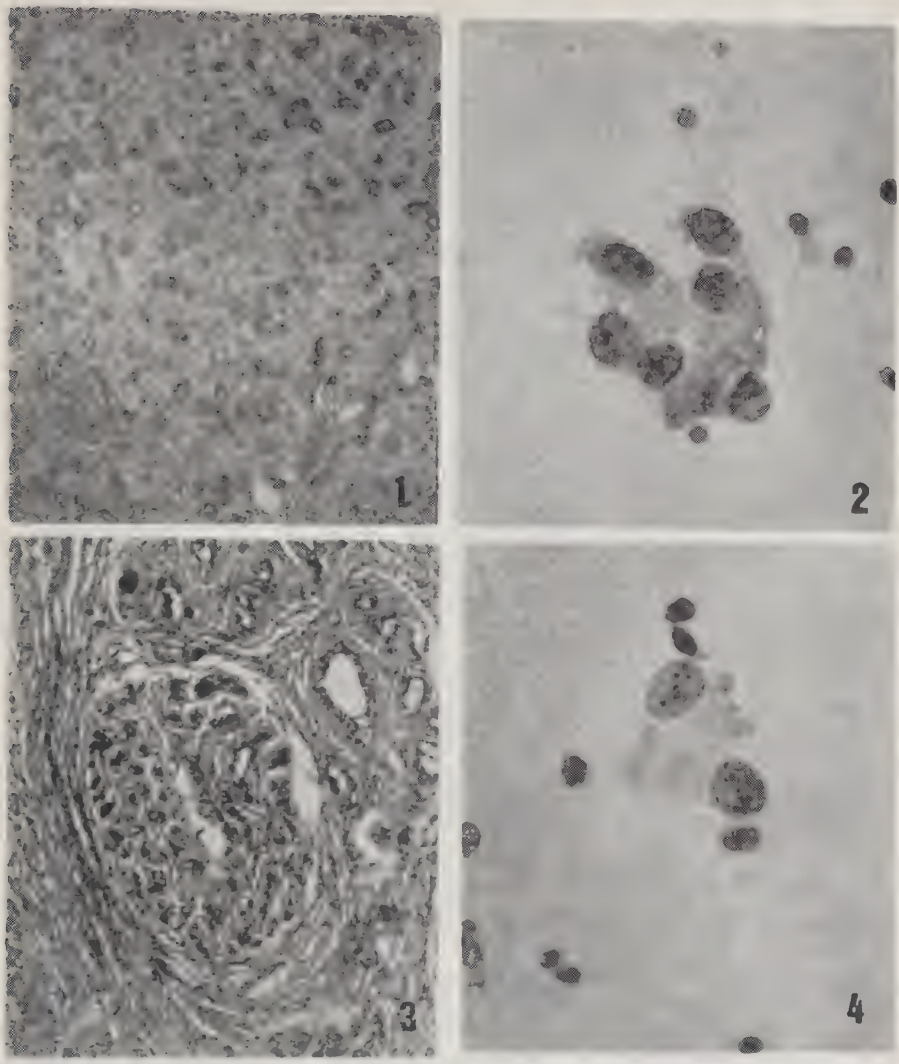


FIGURE I.

Photo 1 : *Adénome tubuleux du sein* (× 80).
PICRO PONCEAU.
Prolifération régulière des tubes galactophoriques de diamètre réduit sans dilatation.

Photo 2 : *Cytologie après ponction de l'adénome tubuleux* (× 400).
PAPANICOLAOU.
Les éléments recueillis sont rares, de petit diamètre, à noyaux réguliers.

Photo 3 : *Fibro-adénome* (× 80).
PICRO PONCEAU.
Prédominance de la sclérose enserrant des îlots d'acini modérément hyperplasiques.

Photo 4 : *Cytologie après ponction du fibro-adénome précédent* (× 400).
PAPANICOLAOU.
Extrême rareté des cellules épithéliales de petit diamètre.

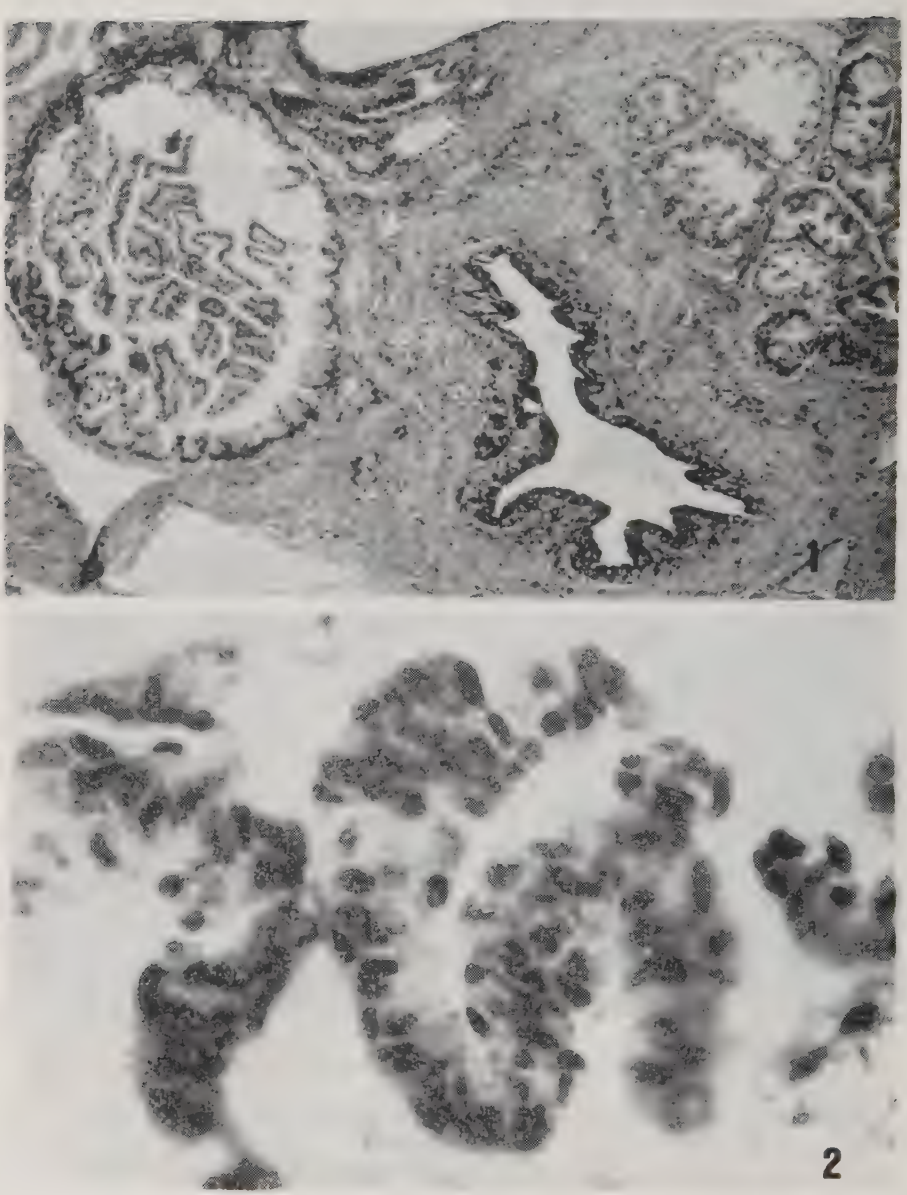


FIGURE II.

Photo n° 1 : *Papillome intra-canalaire développé dans un sein de mastose fibro-kystique débutante* (× 80).

PICRO PONCEAU.

La lumière du canal dilaté est occupée par des végétations conjonctives grêles à revêtement épithélial cylindrique régulier.

Photo n° 2 : *Ponction à l'aiguille de la tumeur précédente* (× 400).

PAPANICOLAOU.

On retrouve les caractères cytologiques sans critère de malignité.

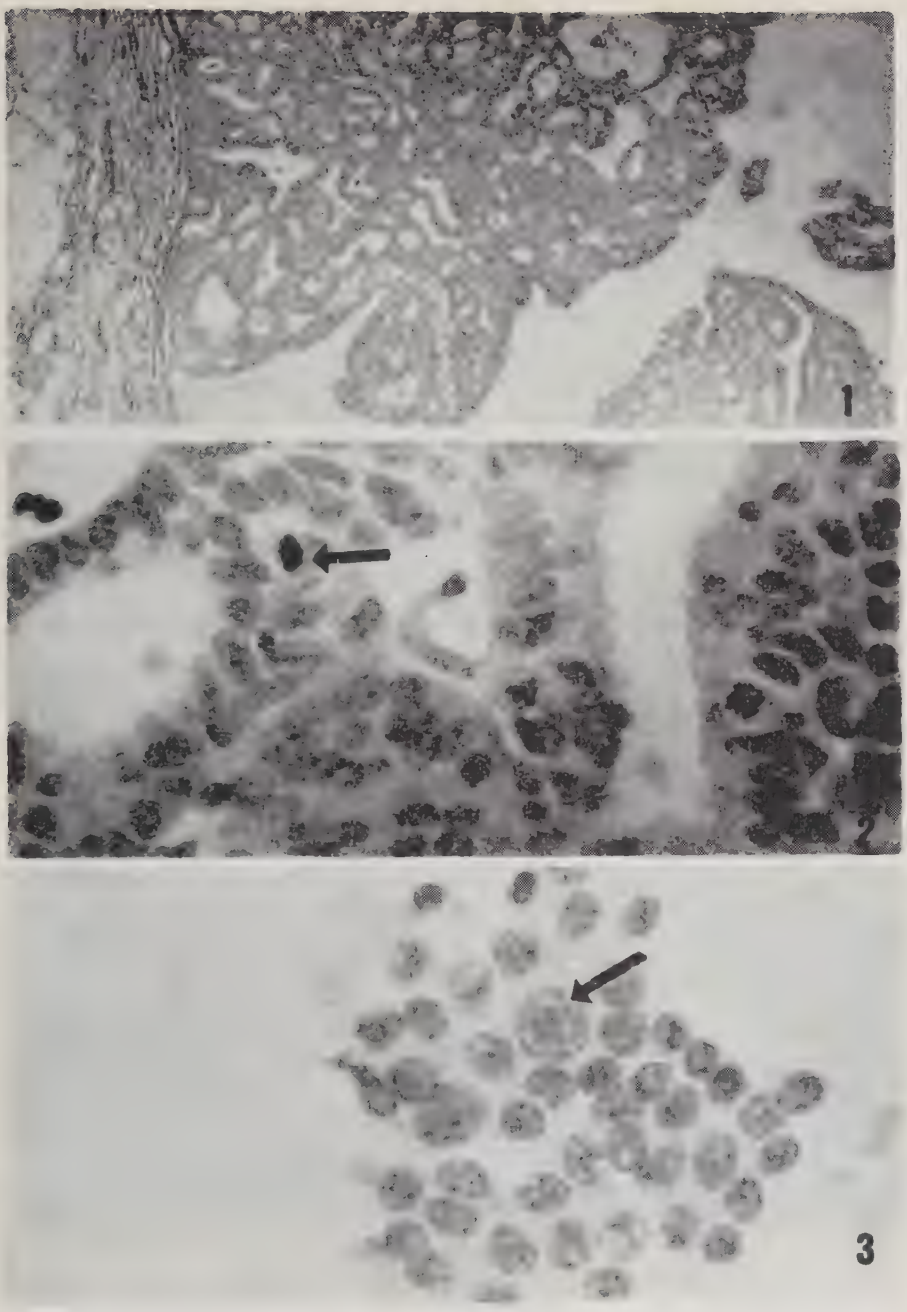


FIGURE III.

Photo n° 1 : *Épithélioma papillaire intracanalaire et intrakystique* (× 80). PICRO PONCEAU.

Photo n° 2 : PICRO PONCEAU (même tumeur × 400). On note la présence de très nombreuses dysplasies nucléaires accompagnées de mitoses (→).

Photo n° 3 : *Ponction à l'aiguille de la tumeur précédente* (× 400). PAPANICOLAOU. On retrouve l'anisocytose et l'anisonucléose et des noyaux présentant des dysplasies d'importance variable (→).

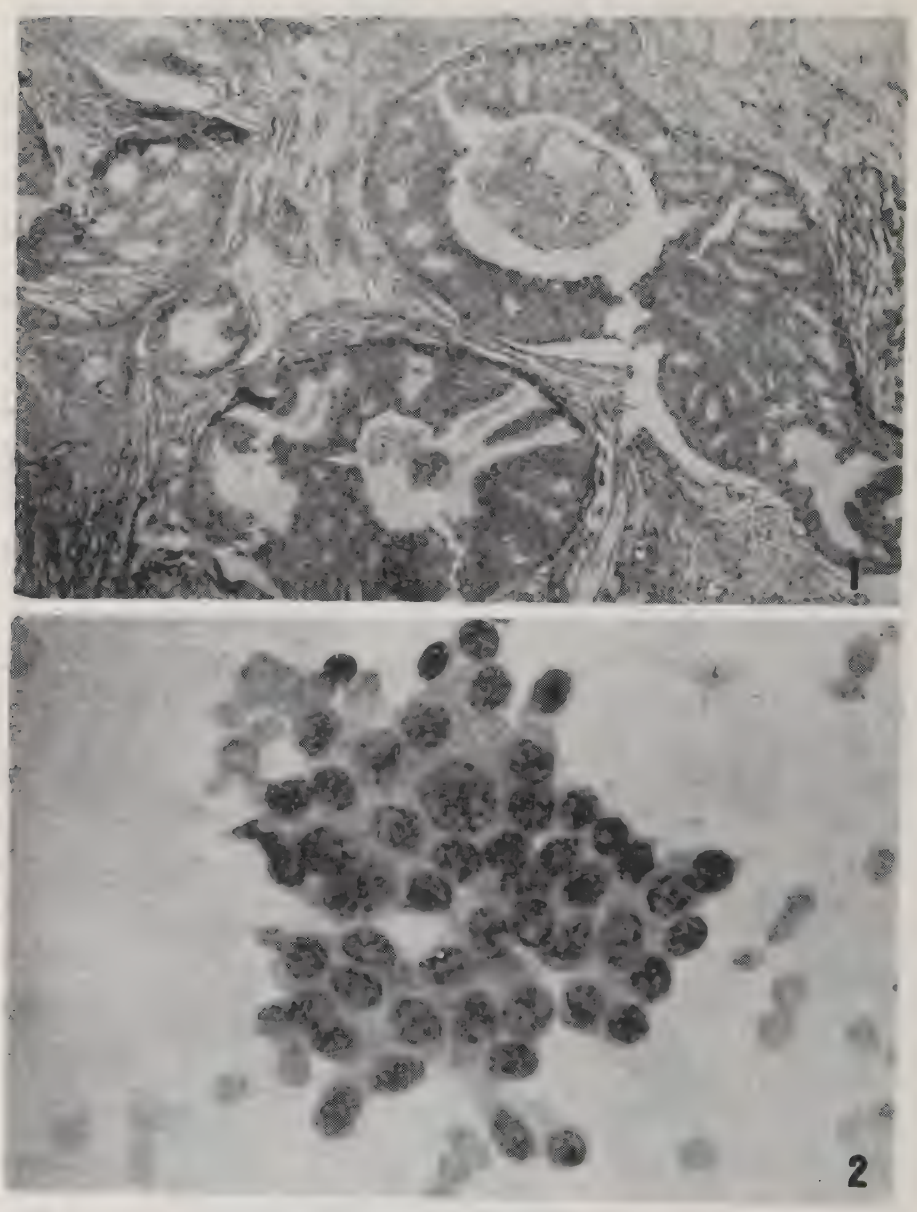


FIGURE IV.

Photo n° 1 : *Comédo-carcinome* (× 80).

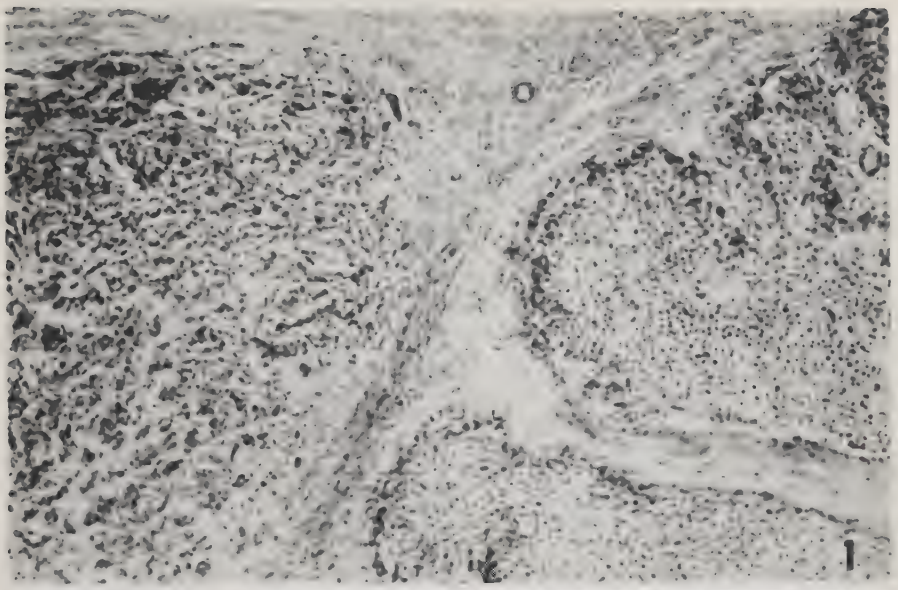
PICRO PONCEAU.

La lumière de nombreux canaux dilatés est occupée par des cellules néoplasiques disposées en plusieurs assises concentriques autour d'une zone centrale en voie de nécrose.

Photo n° 2 : *Ponction à l'aiguille du comédo-carcinome* (× 400).

PAPANICOLAOU.

On retrouve tous les caractères cytologiques propres aux cellules carcinomateuses.



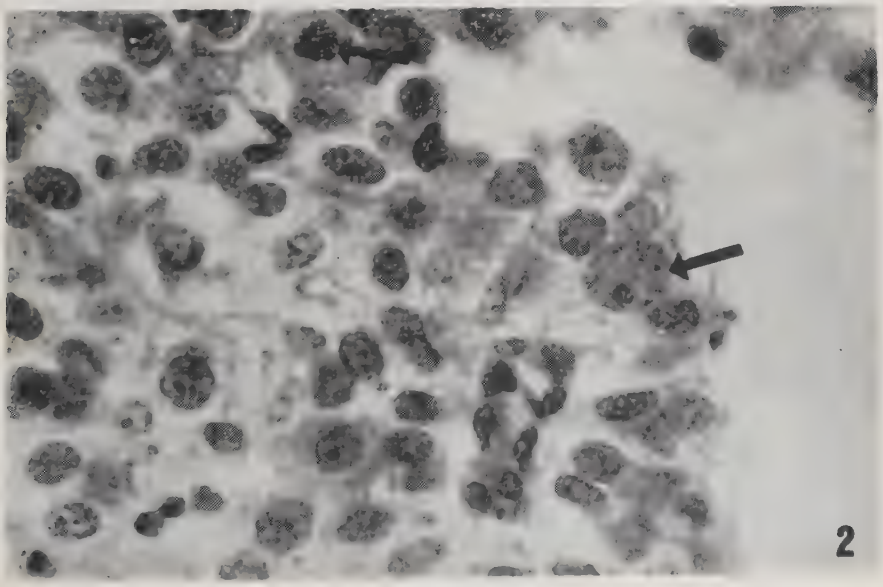


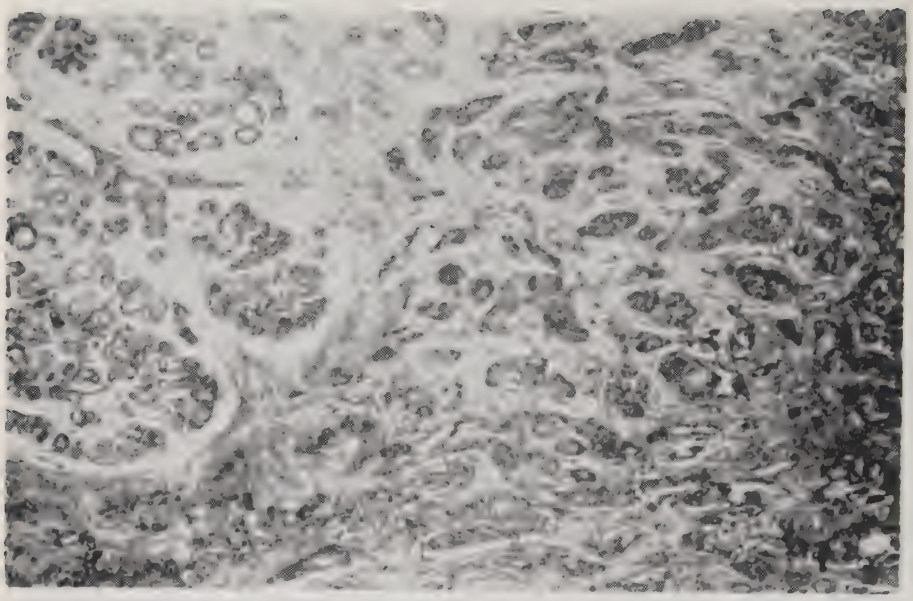
FIGURE V.

Photo n° 1 : *Epithélioma glandulaire mammaire* (× 80).
PICRO PONCEAU.

Le processus néoplasique a commencé par combler les canaux galactophores puis à infiltrer le stroma conjonctif environnant.

Photo n° 2 : *Ponction à l'aiguille de la tumeur précédente* (× 400).
PAPANICOLAOU.

Les cellules recueillies présentent des caractères évidents de malignité, en particulier : anisonucléose, mitose (→) et noyau de grand diamètre nucléolé(→).



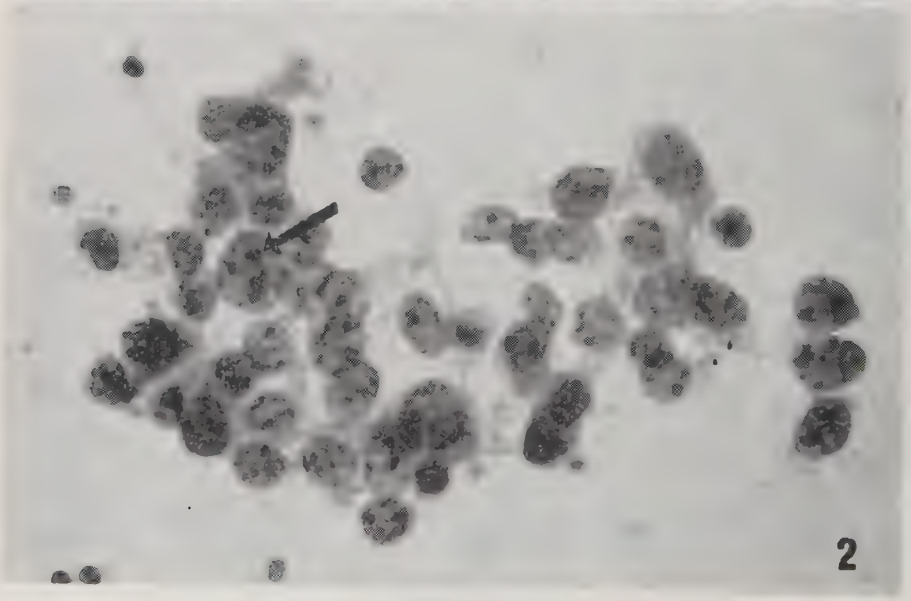


FIGURE VI.

Photo n° 1 : *Épithélioma trabéculaire infiltrant* (× 80).

PICRO PONCEAU.

Le conjonctif, plus ou moins scléreux, est anarchiquement infiltré par des cordons de cellules néoplasiques présentant des anomalies structurales caractéristiques pour la plupart.

Photo n° 2 : *Ponction à l'aiguille de la tumeur précédente* (× 400).

PAPANICOLAOU.

Les placards cellulaires, habituellement peu nombreux, ne présentent aucune difficulté d'interprétation.

On note la fréquence de nucléoles multiples (→).

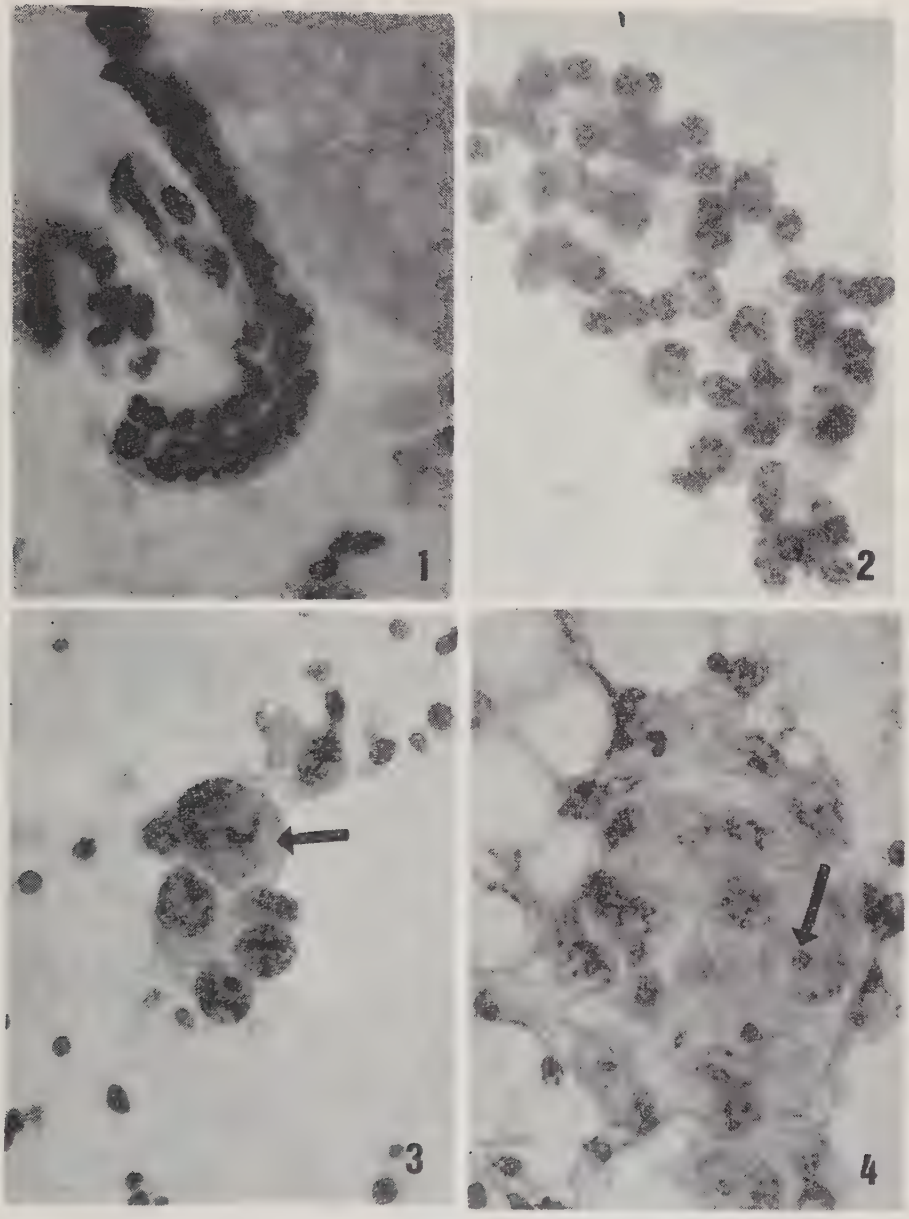


FIGURE VII.

CARACTÈRES DIFFÉRENTIELS ÉVIDENTS DE CERTAINES CELLULES BÉNIGNES ET MALIGNES.

Photo n° 1 : *Ponction d'un adénome dendritique intracanalaire* (× 400). PAPANICOLAOU.

Les cellules prismatiques basses possèdent un noyau nettement hyperchromatique mais d'un monomorphisme rigoureux.

Photo n° 2 : *Ponction d'un adénome péricanalaire* (× 400). PAPANICOLAOU.

Les placards exceptionnels sont constitués par des cellules de petit diamètre sans anomalie structurale.

Photos n°s 3 et 4 : *Ponctions d'un épithélioma glandulaire mammaire* (× 400). PAPANICOLAOU.

On retrouve l'anisonucléose, l'augmentation du rapport nucléo-plasmatique et la présence de nucléoles souvent très volumineux (→).

BIBLIOGRAPHIE

AGAMOVA K. A. — Quelques critères cytomorphologiques caractérisant le cancer du sein. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1963, 9, n° 8, 37-41.

— Diagnostic du lipogranulome du sein par l'examen cytologique des prélèvements de ponctions biopsies. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1963, 9, n° 11, 62-67.

— Cytodiagnostic du cancer intracanaliculaire du sein. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1965, 11, n° 6, 18-21.

AGAMOVA K. A., GOL'BERT Z. V. — Caractéristiques cytomorphologiques des tumeurs phyllodes des glandes mammaires et leur importance diagnostique. — *Arkh. Pathol. S.S.S.R.*, 1968, 30, n° 10, 32-38.

AMBROSINI A., RONDINELLI M., PRIA S. — Della citopatologia mammaria. — *Attual. Ostet. Ginecol. Ital.*, 1968 (paru en 1970), 14, n° 1, 38-51 (43 réf.).

ANDERSON J. M. — The cytology examination of smears from the non lactating breast. — *Amer. J. Med. Technol.*, 1966, 32, n° 1, 13-22.

ANTIN DE VAILLAC (D') V. — Les kystes du sein. Revue générale à propos de 140 observations. — Thèse de doctorat en médecine, Toulouse, 1967.

ARZUMANJAN G. A. — Étude cytologique des tumeurs des glandes mammaires. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1964, 10, n° 8, 17-23.

ARZUMANJAN J. A. — Sur le cytodiagnostic des affections précancéreuses de la glande mammaire. — *Lab. Delo. S.S.S.R.*, 1966, n° 1, 50-58.

AZAÏS P. — Contribution à l'étude des écoulements sanglants du mamelon. — Thèse médecine, Toulouse, 1960.

BARRETT J. C. — A mathematical model of the mitotic cycle and its application to the interpretation of percentage labeled mitoses data. — *J. Nation, Cancer Inst.*, U.S.A., 1966, 37, n° 4, 443-450.

BERG I. W. — The aspiration biopsy smear in diagnosis cytology and its histopathologic bases (p. 311). — Edit. L. G. Koss, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1961.

BERG I. W., ROBBINS G. F. — A late look at the safety of aspiration biopsy. — *Cancer,* N. Y., 1962, 15, 826.

BERTINI B., MOSLOVICI O., FELLER N., BRUX (DE) J. — Experimental exfoliative cytology in mice mammal carcinogenesis. — *Acta Cytol.,* U.S.A., 1967, 11, n° 6, 466-469.

BETHELE. — La mammocytologie. Étude critique de ses possibilités diagnostiques. — Thèse, Paris, 1958.

BILYNSKIJ B. T. — Dépistage des cellules cancéreuses dans la plaie opératoire. — *Lab. Delo. S.S.S.R.,* 1963, 9, n° 8, 51-53.

— Découverte de cellules cancéreuses dans le liquide de lavage de la plaie au cours de la mastectomie. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.,* 1963, 9, n° 10, 70-75.

— Importance de la détection des cellules cancéreuses dans le sang et dans la plaie opératoire. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.,* 1967, 13, n° 2, 22-25.

BIRBIS P. — Signes d'alarme et diagnostic précoce du cancer du sein. — *J. Méd. Bordeaux,* 1967, 144, n° 1, 43-51.

BLAUDIN DE THÉ G. — La valeur de la ponction à l'aiguille fine dans le diagnostic carcinologique. — Thèse, Marseille, 1959.

BONNEAU H., PAYAN H., MATHIE M., SOMMER D. — Intérêt de la ponction ganglionnaire à l'aiguille fine. — *Arch. Méd. gén. et Trop.,* 1955, 32, 3, 102-110.

BONNEAU H., SPITALIER J. M., DEGEORGES Y., VARETTE I. — Intérêt du diagnostic cytologique des tumeurs mammaires dans le cas de contre-indications opératoires. — *Ext. Arch. Anat. path.,* II, 80-83, 1963.

BONNEAU H., VARETTE I. — Diagnostic cytologique des dystrophies mammaires. — Comm. Soc. franç. Cyt. clin., 1966.

BOSCHANN H. W. — Zytodiagnostik lei Mammaerkrankungen. — *Fortsch. Med. Dtsch.,* 1970, 88, n° 26, 1003-1007.

BRAMBERGA V. M. — Diagnostics cytologiques des tumeurs de la glande mammaire. — *Akad. Nauklatv. S.S.S.R., Inst. ekster. klin. Med. Tendy,* 1962, 8, 203-208.

CABANNE F. — Les sarcomes ostéogéniques des parties molles et des viscères. — *Arch. Anat. path.,* 1960, 8, 131.

— *Assises de la Médecine,* 1962, 20-21.

CANDAR Z., RITCHIE A. C., HOPKIRK J. F., LONG R. C. — The prognosis value of circulating tumor cells in patient with breast cancer. — *Surg. Gynecol. Obstetr.,* U.S.A., 1962, 115, n° 3, 291-294.

CASTELAIN G., CASTELAIN C. — Importance et valeur relative des différents caractères cytologiques de malignité cellulaire. — *Rev. Méd.,* 1955, 63, 764.

CASTELAIN G., CASTELAIN C. — Cytodiagnostic extemporané et cytopronostic des tumeurs du sein. — *Presse Méd.*, 1956, 94, 2204-2206.

CERBONNET G. — Diagnostic d'un cancer du sein. — *Rev. Prat. franç.*, 1968, 18, n° 25, 3517-3526.

CHIRVINA E. D., IVANOVA S. B. — Cytodiagnostic du cancer du sein du type maalide de Paget. — *Vop. Onkol. S.S.S.R.*, 1966, 12, n° 1, 87-88.

CORNILLOT M. — Le diagnostic cytologique des mastopathies. — *XXIII^e Ass. franç. Gyn.*, 61-82. Masson, édit., Paris, 1966.

CORNILLOT M., CAPPELAGRE P., CLAY A., VERHAEGUE M. — Le diagnostic cytologique des tumeurs solides du sein (la ponction, aspiration à l'aiguille fine). Confrontation anatomo-pathologique. — *Rev. Cyt. clin.*, 1968, 1, 1, 9-18.

CORNILLOT M., VERHAEGUE M. — Confrontation clinique et cytologique dans les tumeurs du sein. — *Cancer*, 1955, 2, 204-214.

CORNILLOT M., VERHAEGUE M. — Données cytologiques dans les ponctions du sein. — *Path. Biol.*, 1959, 7, 793-802.

CORNILLOT M., VERHAEGUE M., VANLEREN BERGHE J. — La place de l'examen cytologique dans le diagnostic des tumeurs du sein. — *Lille Méd.*, 1957, 2, 503-546.

DABSKA M., GORSKI C. — Évaluation comparative de la biopsie fragment et de la biopsie aspiration dans le diagnostic des tumeurs du sein. — *Nowotwory Polska*, 1963, 13, n° 2, 145-150.

DARGENT M. — Diagnostic des tumeurs du sein. — *J. Méd. Lyon*, 1962, 43, 92.

— Valeur des éléments de diagnostic des tumeurs du sein. — *Ass. Méd.*, 1962, 2, 89-98.

DE BRUX J. — Modification cytologique simulant une transformation maligne. — *Acta Cytologica*, 1958, 14, 4, 306-312.

DEGRELL I. — Blutende Mamma und Karzinom. — *Beitr. (Bruns.) Klin. Chir. Dtsch*, 1965, 210, n° 2, 172-182.

DELARUE J., ORCEL L. — Étude des résultats obtenus par les techniques cytologiques et leurs principales causes d'erreur. — *Sem. Hôp.*, 1952, 24, 1026-1036.

DELARUE J., ORCEL L. — Valeur de la méthode cytologique. — *Sem. Hôp.*, 1952, 48, 2035-2047.

DELARUE J., PAILLAS, ORCEL L. — Les diagnostics cytologiques dans le cancer du sein. — Masson, édit., Paris, 1954.

DENOIX P. F. — Conduite à tenir devant les tumeurs malignes du sein. — *Presse Méd.*, 1958, 66, 56, 1297-1298.

— Les méthodes de diagnostic précoce des cancers. — *Presse Méd.*, 1959, 67, 1, 15-17.

DUNPHY J. G. — Breast biopsy. Indications and technic. — *Ann. Surg.*, U.S.A., 1966, 163, n° 3, 484.

DUSTIN P. — Note sur le rôle de la ponction biopsie dans le diagnostic du cancer. — *Acta Chir. Belg.,* 1953, 45, 5, 35-41.

DUTRA F. R. — Paget's disease of the breast. Simple method of cytological diagnosis. — *J. Am. Med. Ass.,* 1966, 195, n° 10, 873-875.

ESJUTINA O. S., SHIBANOVA A. E., KRYGIN B. T. — Biopsies ponctions dans les tumeurs mammaires. — *Trudy Kajakh nauch issledovat Inst. Onkol. Radio,* 1965, 1, 100-102.

ESPOTI P. L., FRANZEN S., ZAJICEK J. — The aspiration biopsy smear in diagnosis cytologic and its histopathologic bases. — Ed. J. G. Koss, Philadelphia, 1968.

FLEMMING J. A. — Tumour cells in the blood in carcinoma of the breast. — *Proc. R. Soc. Med.,* G.-B., 1963, 51, n° 6, 497-500.

FOGHER L. — Étude de la cytologie des tumeurs du sein chez la femme. — *Mém. d'assist. étrang.,* Paris, 1954, 104-129.

FOTI E., RASA G., MANCUSO B. — Il metodo di Papanicolaou nella diagnosi precoce delle neopasie intra duttali della mammella. *Inter. Surg., U.*S.A., 1968, 49, n° 5, 497-501.

FRANZEN S., ZAJICEK J. — Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesion of the breast. — *Acta Rad. therap. Phys. Biol.,* 1968, 7, 4, 241-281.

FRUHLING L., LEGAL Y. — Les sarcomes vrais primitifs de la mamelle. — *Bull. Cancer,* 1951, 38, n° 5, 479.

GABUNIJA U. A. — Histochimie des mucopolyosides dans les tumeurs de la glande mannaire chez l'homme. — *Arkh. patol. S.S.S.R.,* 1964, 26, n° 7, 18-28.

GERSHON-COHEN J., BORDEN A. G. B. — Biopsy and mammography. *New York State in Med.,* 1964, 64, n° 22, 2751-2756.

GERSHON-COHEN J. — Mammography versus biopsy. — *Surg. Gyn. Obst.,* U.S.A., 1965, 120, n° 5, 1060.

GEORGESCU L., TUDOSE N., VASILIU N. — Die Bedentung der Hystopathologischen befunde zur Prognose der Precancerosen. Zustände der Burstdrüse und der Mammakarjinom. — *Revue roumaine Embryol. Cytol.,* 1965, 2, n° 2, 133-138.

GIAMMARIA G., ARRIGO COZZI P. — La citologia del secreto del catezzolo nelle diagnosi precoce del carcinoma e di altre affezioni patologiche della mammella. — *Tumori Ital.,* 1965, 51, n° 5, 341-349.

GIBSON A., SMITH G. — Aspiration biopsy of breast tumours. — *Brit. J. Surg.,* 1957, 45, 236.

GIL Y GIL C. — La biopsia en los canceres de la mama. — *Acta Iber. radiol. cancerol.,* 1964, 19, n° 67, 25-38.

GOODE I. W., MACNEIL J. P., GORDON C. E. — Aspiration systématique des petits kystes du sein. — *Arch Surg.,* 1955, 70, 687-690.

HERRMANN J. B. — Mammary cancer subsequent to aspiration of cysts in the breast. — *Am. Surg.*, U.S.A., 1971, 173, n° 1, 40-43.

HOLLMANN K. H. — Tumeurs mammaires et leucémies dans une nouvelle souche de souris (P.S.). Étude au microscope électronique. — *Exper. Suisse*, 1965, 21, n° 12, 711-713.

IONESCU V. T. — Citologia mamelei singerinde. — *Morfol. norm. pathol. Romin.*, 1962, 7, n° 3, 239-247.

— Le cytodiagnostic du cancer du sein. — *Minerva Ginecol. Ital.*, 1971, 23, n° 9, 413-416.

JOHNSTON J. H. — Aspiration as diagnosis and therapeutic procedure in cystic diseases of the breast. — *Am. Surg.*, 1954, 139, 635.

KHOLDIN S. A., SHPEKHT L. E. — Évaluation comparative des classifications du cancer du sein. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1966, 12, n° 12, 3-6.

KJELLGREN O. — The cytologic diagnosis of cancer of the breast. *Acta Cytol.*, U.S.A., 1964, 8, n° 3, 216-223.

KOSS L. G. — Diagnosis cytology and its histopathologic bases. Edit. J. P. Lippincott, Philadelphia, 1968.

KUDINSKIJ J. V. G. — Intérêt de l'étude cytologique et de la caryométrie pour le diagnostic des tumeurs de la glande mammaire. *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1965, 11, n° 5, 23-29.

KUZ'MIN V. I. — Sur la méthode de diagnostic cytologique des néoplasmes et de quelques autres processus pathologiques de la glande mammaire. — *Las Delo. S.S.S.R.*, 1971, n° 4, 216-219.

LALANNE C. M., JURET P., HOURTOULÉ P., SARRAZIN D., ROUQUETTE C. Essai de classification clinique T.N.M. dans le cancer du sein. *J. Cancer Denmark*, 1966, 1, n° 6, 613-622.

LANDELL N. E., ZAJICEK J. — Cancer cells in the blood. — *Swedish cancer Soc. Year Book*, Stockholm, 1960, 62.

LAU H. — Frühdiagnose von Mammatumoren. — *Med. Klin. Dtsch.*, 1970, 65, n° 41, 1765-1770.

LAUMONIER R., HEMET J. — La cytologie mammaire : son aspect dans le diagnostic et le traitement des lésions tumorales. — *Rev. Méd. normande*, 1967, 9, 1, 34-40.

LAUMONIER R., HEDET J. — La cytologie des tumeurs mammaires. *G. M. F.*, 1968, 75, 25, 4793-4796.

LEIS H. P. Jr, BOWERS W. F. — Premalignant lesions of the breast. *West. J. Surg. Obst. Gyn.*, U.S.A., 1964, 72, n° 3, 171-176.

LEIS H. P. Jr. — Presymptomatic diagnosis of breast cancer. — *Progr. Clin. Cancer*, U.S.A., 1970, 5, 133-140.

LEVINA L. M. — Valeur de la méthode cytologique dans le diagnostic des affections mammaires. — *Lab. Delo. S.S.S.R.*, 1967, n° 9, 515-517.

LONDQUIST A. et coll. — Ponction biopsy with cytologic technic in mammary tumors. — *Nord. Med.*, 1965, 73, 588-591.

MALTONI C., GAUDIO (DEL) A., PERETTI S. — La diagnosi citologica dei tumori della mammella. — *Bull. Sci. Med. Italia*, 1968, 140, n° 1, 84-90.

MARSAN C., BERTINI C. — La place des méthodes cytologiques dans le diagnostic des tumeurs du sein. — *Path. Biol.*, 1960, 8, 343-366.

MEL'NIK A. N. — Diagnostic extemporané des tumeurs du sein par les méthodes des coupes congelées et de l'examen macroscopique et cytologique. — *Arkh. Patol. S.S.S.R.*, 1969, 31, n° 7, 36-41.

— Diagnostics rapides des tumeurs du sein par une exploration macrocytologique complexe. — *Khirurgija S.S.S.R.*, 1969, 45, n° 9, 13-17.

MIRST E., COOMBES B. H., BALÉ P. M., PALMER A. A., HAMBLY C. K. Diagnosis by frozen section examination. Results in breast and thyroid lésions. — *Austral. New Zel. J. Surg.*, 1968, 37, n° 4, 325-331.

MIYAGI H. — Identification des cellules cancéreuses dans le sang circulant de malades atteintes de cancer du sein et nouvel examen de la méthode. — *Sapporo Med. J.*, 1963, 23, n° 4, 5, 513-533.

MONTEFORTE C. — Contributo allo studio della citologia delle lesioni benigne della mammella. — *Arch. Obst. Gin. Ital.*, 1968, 73, n° 4, 551-566.

MOURIQUAND J. — Cytologie mammaire. — *Rev. franç. Gyn.*, 1959, 54, 427-442.

MOURIQUAND J., DARGENT M. — L'empreinte mammaire. Étude cytologique. — *Bull. Ass. franç. Étude Cancer*, 1957, 48, n° 4, 449-465.

MUYLDER (DE) C. — Données récentes sur le diagnostic et le traitement précoces du cancer du sein. — *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1968, 8, n° 4, 377-417.

NIKITINA N. I., AGAMOVA K. A. — Examen cytologique après ponction des ganglions lymphatiques régionaux au cours du cancer du sein. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1967, 13, n° 1, 108.

NIKITINA N. I., AGAMOVA K. A., GOL'BERT Z. V., GEL'BSHTEJN M. I. Détection de la prolifération atypique (précancéreuse) de l'épithélium des glandes mammaires et thyroïde dans les préparations cytologiques. — *Arkh. Patol. S.S.S.R.*, 1967, 29, n° 2, 13-18.

ORCEL L. — Le diagnostic cytologique des cancers par ponction. — *Path. Biol.*, 1958, 6, 213-219.

PAJKOVA L. V. — Adénose fibrosante de la glande mammaire. — *Arkh. Patol. S.S.S.R.*, 1968, 30, n° 4, 21-26.

PAPANICOLAOU G. P. — Atlas of exfoliative cytology. — *Harvard University Press,* Boston, 1954.

PAPANICOLAOU G. M., BADER G. M., HOLMQUIST D. G., FALK E. A. — Exfoliative cytology of the human gland and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast. — *Cancer,* 1958, 2, 377-405.

PATEL J. C. — Ponction évaluative des kystes récidivants du sein. *Presse Méd. franç.,* 1966, 74, n° 43, 2222.

PATEY D. H., NURRICK A. W. — Natural history of cystic diseases of breast treated conservatively. — *Brit. Med. J.,* 1953, 1, 15-17.

PICHLMAYR R. — Das mammakarzinom. Diagnose Prognose und Therapie. — *Beitr. (Bruns.) Klin. Chir. Dtsch.,* 1966, 213, n° 1, 40-77.

PIETROIUSTI M. — Dépistage du cancer du sein. — *J. Radiol. Électrol. Méd. nucl. franç.,* 1967, 48, n° 11, 666-667.

PILAR P. B., RUBENSTONE A. I. — A correlation of breast imprints (stained by the method of Papanicolaou) and tissue sections. — *Acta Cytol.,* U.S.A., 1968, 12, n° 6, 462-472.

PITEN'KO N. N. — Morphologie et histochimie des cellules sombres dans le cancer du sein. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.,* 1966, 12, n° 5, 39-46.

POULHÈS J., GUILHEM A., AZAÏS P. — Intérêt du cytodiagnostic dans les écoulements anormaux par le mamelon. — *Soc. franç. Gyn.,* 1965, n° 5.

POULHÈS J., GUILHEM A., AZAÏS P. — Étude cytologique de 99 écoulements mammaires avec contrôle histologique effectué pour 47 cas. — Symposium annuel de la Société française de Cytologie clinique, 1966.

POULHÈS J., GUILHEM A., BOUCARD J. P. — Les kystes du sein. Intérêt de la ponction. — Société de Chirurgie de Toulouse, 1966.

POULHÈS J., GUILHEM A., BOUCARD J. P. — Les kystes du sein. Étude cytologique de leur contenu. — *C. R. Soc. franç. Gyn.,* 1965, 35, 331.

RAJCIC V. — Cytologic studies of aspiration biopsy of the breast. Critical review of 2890 consecutive biopsies. — *Minerva Gin. Ital.,* 1971, 23, n° 9, 417-419.

REDON H. — Conduite à tenir devant une tumeur du sein. — *Sem. Hôp.,* 1967, 33, 31-33.

RINGROSE C. A. D. — The role of cytology in the early detection of breast disease. — *Acta Cytol.,* U.S.A., 1966, 10, n° 5, 373-375.

RIOTTON G. — La ponction diagnostique du sein. — *Méd. et Hyg.,* Genève, 1967, 778, 482.

ROBBINS G. F., BROTHERS J. H., EBERHART W. F., QUAN S. — Is aspiration biopsy of breast dangerous to patient. — *Cancer,* 1954, 7, 774.

ROBBINS G. F., BERG J. W. — A lump in the breast. — *Clin. Med.*, U.S.A., 1968, 75, n° 7, 27-30.

ROBERT-GIRAUD, DE BRUX J., GOIRAN J. P. — Apport des examens paracliniques et particulièrement de la cytologie pour le diagnostic de « noyaux » du sein. — *Entr. Bichat Chir.*, 1966, 303-310.

ROSEMOND G. P. — L'aspiration des kystes mammaires comme procédés de diagnostic et de traitement. — *J. Arch Surg.*, 1955, 223-229.

— Differenciation between the cystic and solid breast mass by needle aspiration. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1963, 43, 14-33.

ROSNER D. — Delimitation of precancer of the breast. — *Un. Int. Cancrum. Acta belgica*, 1964, 20, n° 3, 724-728.

ROSNER D., JOSHUA H., GUTGLAS H. — La valeur de la ponction biopsique dans la radiothérapie préopératoire du cancer du sein et de l'examen cytologique. — *J. Radiol. Électr. Méd. nucl. franç.*, 1964, 45, n° 11, 691-696.

SAKHOWA F. B. — Au sujet de la clinique et du diagnostic précoce de la maladie de Paget du sein. — *Vest. Dermat. Venerol. S.S.S.R.*, 1965, 39, n° 5, 16-20.

SCHNEIDER H. G. — Vergleichende histologische und zytometrische. Untersunchungen an menschlichen Mammakarzinoma. — *Fortschr. Med. Dtsch.*, 1970, 88, n° 17, 739-744.

SHILLER VOLKOVA N. N., AGAMOVA K. A. — Rôle de l'examen cytologique dans le diagnostic du cancer du sein. — *Vopr. Onkol. S.S.S.R.*, 1962, 8, n° 12, 41-46.

SICARD A., MARSAN C. — Renseignements fournis par la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. — *Mém. Acad. Chir.*, 1957, 83, 71-75.

TAREK TREFI. — Contribution à l'étude des écoulements mamelonnaires (44 observations). — Thèse médecine, Lyon, 1966.

TEMINE P., BONNEAU H. LEBEUF M. — Apport des examens cytologiques dans le diagnostic de la maladie de Paget mammaire et extramammaire. — *Presse Méd. franç.*, 1967, 75, n° 9, 441-446.

TEMINE R. — Contribution de la cytologie au diagnostic et à l'étude des tumeurs du sein. — *Bull. Soc. franç. Gyn.*, 1956, 5.

TRIBE C. R. — Cytological diagnosis of breast tumours by the imprint method. — *J. Clin. Path.*, G.-B., 1965, 18, n° 1, 31-39.

VARETTE I., BONNEAU H. P., BONNEAU H. — Le cytodiagnostic par ponction à l'aiguille fine en pathologie mammaire. — *Acta Cytologica*, 1970.

VERHAEGHE M., CORNILLOT M., HERBEAU J., CLAY A. — Association de moyens de diagnostic dans les tumeurs mammaires. — *C. R. Soc. franç. Gyn.*, 1961, 6, 1-12.

VERHAEGHE M. — Les moyens modernes de diagnostic des tumeurs du sein. — *Sem. Hôp.*, 1963, 5, 207-213.

VERHAEGHE M., CORNILLOT M., HERBEAU J., WURTZ A., VERHAEGHE G. — Le triple diagnostic radio, cyto, clinique dans les tumeurs du sein (à propos de 2460 cas). — *Mém. Acad. Chir.*, 1969, 95, 48-62.

VIRGILIO (DI) G., LAVENDA N., SIEGEL D. — Viral particles in human breast cancer. — *Ontologia Suisse*, 1965, 19, n° 4, 341-348.

WEBB A. J. — The diagnosis cytology of breast carcinoma. — *Brit. J. Surg.*, 1970, 57, n° 4, 259-264.

WIDOW W., GUMMEL H. — Zur Frühen Erfassung der Mammakarzinoma mit einfachen untersuchungs methoden. — *Dtsch. Gesundh. Wes.*, 1965, 20, n° 46, 2053-2060.

WIMAN L. G., SKOGH M. — Exfoliative cytodiagnosis in four cases of Paget's disease of the nipple. — *Acta Dermato-Vener.*, Suède, 1963, 43, n° 1, 32-38.

WINSHIP T. — Aspiration biopsy of breast cancer by the pathologist. — *Amer. J. Clin. Path.*, 1965, 52, n° 4, 438-440.

WOLFF B. — Histological grading in carcinoma of the breast. — *Brit. J. Cancer.*, 1966, 20, n° 1, 36-40.

ZADJELA A. — Valeur et intérêt du diagnostic cytologique dans les tumeurs du sein par ponction. Étude de 600 cas confrontés cytologiquement et histologiquement. — *Arch. Anat. Path.*, 1963, 11, 85-87.

— La place du diagnostic cytologique par ponction dans les tumeurs du sein. — *J. Radiol. Électr. Méd. nucl. franç.*, 1967, 48, n° 11, 682-683.

ZAJICEK J., FRANZEN S., JACOBSSON P., RUBIO C., UNSGAARD B. — Aspiration biopsy of mammary tumors in diagnosis and research. — *Acta Cytol.*, 1967, 10, 261 et 11, 168.

ZAJICEK J. — Zytologische untersuchung von Punktaten in der Diagnostik der Brustdrüse. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1969, 99, n° 36, 1271-1273.

— Punktions zytologische. Diagnostik von Veränderungen in der Brustdrüse. Vergleich von zytologischen und histolozischen Befunden 2III Veränderungen und Anwendung von Zytophotometrie in der Diagnostik. — *Wien. Klin. Wschr. Oster.*, 1970, 82, n° 35, 603-607.

— Cytologic investigation of punctate in mammary tumors. — *J. Suisse Méd.*, 1969, 1271.

IMPRIMERIE TOULOUSAINE
16, rue Lakanal, 16
TOULOUSE

Dépôt légal 2e trim. 72, Aa 643